α-SEMICARBAZINO-(4)- UND α-THIOSEMICARBAZINO-(4)-FETTSÄURERESTE ALS BAUSTEINE NEUARTIGER PEPTIDÄHNLICHER OLIGO-VERBINDUNGEN UND HETEROCYCLISCHER STOFFE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Joachim Gante

aus Berlin

1962

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

α-SEMICARBAZINO-(4)- UND α-THIOSEMICARBAZINO-(4)-FETTSÄURERESTE ALS BAUSTEINE NEUARTIGER PEPTIDÄHNLICHER OLIGO-VERBINDUNGEN UND HETEROCYCLISCHER STOFFE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Joachim Gante

aus Berlin

1. Referent: Professor Dr. W. Broser
2. Referent: Professor Dr. G. Manecke

Tag der mündlichen Prüfung: 12. November 1962

Tag der Promotion: 19. Dez. 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung, Problemstellung und allgemeine Ergebnisse	5
B. Synthesen	7
1. Mono- und Oligo-semicarbazinoessigsäure-Derivate	7
2. Mono- und Oligo-thiosemicarbazinoessigsäure-Derivate	10
3. Weitere Semicarbazinofettsäure-Derivate	12
a. L-α- [1-Cbo-semicarbazino-(4)] -β- benzylmercapto-propionsäureäthylester	12
b. L-α- [1-(N-Cbo-glycyl)-semicarbazino-(4)] - γ-methyl-valeriansäureäthylester	12
4. Heterocyclen	
a. 1,2,4-Triazin-Derivate	13
b. 2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol	15
c. 2-Carbäthoxymethylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazin	16
C. Reaktionen, Eigenschaften und IR-Spektren der linearen Verbindungen	
1. Reaktionen	19
2. Eigenschaften	22
3. IR-Spektren	24
D. Eigenschaften, IR-Spektren und Konstitution der Heterocyclen	
1. 3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin	30
2. 3-Thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin	33
3. 2-Phenyl-3-thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin	35
4. 2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol	37
5. 2-Carbäthoxymethylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazin	39

Seite

E. Übersichtstabelle der dargestellten neuen Verbindungen 43

F. Mono- und Oligo-semicarbazino- bzw. thiosemicarbazinofettsäure-Derivate als Peptidanaloge mit den Bausteinen "Azaglycin" bzw. "Azathioglycin". 46

G. Arbeitsvorschriften 52

H. Zusammenfassung 75

I. Literaturverzeichnis 76

A. Einleitung, Problemstellung und allgemeine Ergebnisse.

Über den schrittweisen definierten Aufbau von größeren Kettenmolekülen, in denen bestimmte gleichartige aminosäureähnliche Moleküleinheiten durch Carbonamid-Bindungen zusammenhängen, ist unseres Wissens außerhalb der Peptidchemie bisher nichts bekannt geworden.

Es erschien einerseits von Interesse, zunächst die Möglichkeit der Synthese solcher Verbindungen zu erschließen und andererseits ihre Eigenschaften und Reaktionen zu untersuchen. Eine Gegenüberstellung der neuartigen Stoffe, die ja gemäß ihrer Konstitution ein peptidähnliches Verhalten erwarten ließen, mit vergleichbaren Oligo-Peptiden war ein weiterer Aspekt für die vorliegende Arbeit.

Es wurden hier verschiedene, zumeist N^1-substituierte α-Semicarbazino-(4)- bzw. α-Thiosemicarbazino-(4)-fettsäureäthylester

$$\underset{1\ 2\ 3\ 4}{R\text{-}NH\text{-}NH\text{-}\overset{(S)}{C}O\text{-}NH\text{-}CHR\text{-}COOC_2H_5}$$

dargestellt, von denen die geeigneten Derivate der Essigsäure die Ausgangssubstanz zum Aufbau von Di-, Tri- und Tetra-[semicarbazino-(4)-acetyl]- bzw.-[thiosemicarbazino-(4)-acetyl]- Verbindungen (I bzw. II) bildeten: +(siehe Fußnote Seite 6)

$$R\text{-}(NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO)_{2\text{-}4}\text{-}OC_2H_5 \qquad (I)$$

bzw.

$$R\text{-}(NH\text{-}NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO)_2\text{-}OC_2H_5 \qquad (II)$$

Aus Semicarbazino- und besonders Thiosemicarbazinoessigester ließen sich außerdem verschiedenartige heterocyclische Systeme aufbauen.

Es sei bemerkt, daß Semicarbazino-(4)- bzw. Thiosemicarbazino-(4)-fettsäuren oder Derivate dieser Verbindungen bisher nicht dargestellt wurden. J.R.BAILEY und W.T.READ (1), E.CATTELAIN (2), R.S. SAFIR u.a. (3) sowie R.FUSCO und S.ROSSI (4) synthetisierten lediglich Semicarbazino-(1)- bzw. Thiosemicarbazino-(1)-fettsäuren oder deren Äthylester.

+ Für die Bezeichnung der neuen Verbindungen werden in dieser Arbeit verschiedene Vorschläge gemacht. Exakte Namen werden für die einfacheren Verbindungen oder Verbindungstypen meistens nur einmal wiedergegeben, während bei ihrer wiederholten Erwähnung Vereinfachungen getroffen werden. Für die höhermolekularen Stoffe muß wegen der Kompliziertheit auf eine korrekte Bezeichnung (ähnlich wie bei den Peptiden) ganz verzichtet werden.

B. Synthesen

Zum Aufbau der Semicarbazino- bzw. Thiosemicarbazinofettsäureeinheit wurde die Reaktion zwischen Hydrazinen und Isocyanat- bzw. Isothiocyanat-fettsäureestern (bzw. Carbonyl- und Thiocarbonyl-aminosäureestern), die in sehr glatter Weise abläuft, herangezogen:

$$R\text{-}NH\text{-}NH_2 + \underset{}{\overset{(S)}{OCN\text{-}CHR\text{-}COOR}} \longrightarrow R\text{-}NH\text{-}NH\text{-}\underset{}{\overset{(S)}{CO}}\text{-}NH\text{-}CHR\text{-}COOR$$

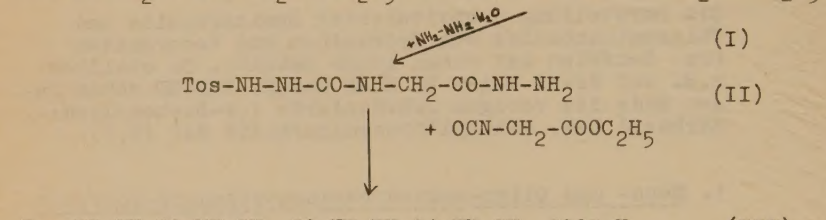
Die Darstellung substituierter Semicarbazide und Thiosemicarbazide aus Hydrazinen und Isocyanaten bzw. Senfölen ist schon lange bekannt. So stellten z.B. auf diese Weise B. KÜHN und M. FREUND schon gegen Ende des vorigen Jahrhunderts 1,4-Diphenylsemicarbazid bzw. 4-Äthylthiosemicarbazid dar (5,6).

1. Mono- und Oligo-semicarbazinoessigsäure-Derivate

Die eine Ausgangskomponente für unsere Oligo-semicarbazinoessigsäuren bildete ein acyliertes Hydrazin. Der Acylrest hat wie in der Peptidchemie die Funktion einer Schutzgruppe, die auch hier, wie wir sehen werden, für einen definierten Kettenaufbau in der gewünschten Richtung unentbehrlich ist. Es wurden hier die p-Toluolsulfonyl- (abgek. Tosyl bzw. Tos) sowie die Carbobenzoxy-(Cbo) Gruppe verwendet, welche sich, besonders im Hinblick auf eine leichte Abspaltbarkeit, in der Peptidchemie bestens bewährt haben.

Tosylhydrazin, dargestellt nach der Methode von W. BORSCHE und R. FRANK[7], wurde mit Isocyanatessigester (erhalten nach W. SIEFKEN[8]) ohne Anwendung eines Lösungsmittels zunächst zum [1-Tosyl-semicarbazino-(4)]-essigester (I) umgesetzt. Die Reaktion fand unter starker Wärmeentwicklung statt. Die zweite Semicarbazinoacetyl-Einheit wurde nun in der Weise an diese Verbindung geknüpft, daß

aus ihr durch Umsetzung mit reinem Hydrazinhydrat im Überschuß bei Zimmertemperatur - bei Verwendung der äquivalenten Menge Hydrazinhydrat in Äthanol unter Erhitzen trat keine Reaktion auf - das Tosyl-semicarbazinoacethydrazid (II) hergestellt wurde, aus dem dann bei erneuter Umsetzung mit Isocyanatessigester - diesmal in absolutem Dioxan unter Erhitzen auf 80° - der Tosyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester (III) entstand:



Die Ausbeuten der genannten Verbindungen waren sehr gut und lagen sämtlich bei etwa 90%.

> Aus dem obigen Syntheseprinzip erhellt nun auch sofort die Notwendigkeit einer Schutzgruppe für die Semicarbazid-Aminogruppe: bei der Behandlung eines ungeschützten Semicarbazinoacethydrazids mit Isocyanatessigester würden beide endständigen Aminogruppen reagieren, so daß ein Kettenaufbau nicht im gewünschten Sinne verliefe.

In entsprechender Weise, wie soeben beschrieben, wurden die oligomeren carbobenzoxy-geschützten Semicarbazinoessigsäuren synthetisiert:
Das nach der Methode von H.BÖSHAGEN und J.ULLRICH [9] hergestellte Cbo-hydrazin reagierte mit Isocyanatessigester zu [1-Cbo-semicarbazino-(4)] -essigester:

$Cbo\text{-}NH\text{-}NH_2 + OCN\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5 \rightarrow Cbo\text{-}NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5$

Von dieser Verbindung ausgehend konnte durch mehrmalige abwechselnde Reaktion mit Hydrazinhydrat und Isocyanatessigester schließlich das entsprechende Derivat der Tetra - semicarbazinoessigsäure gewonnen werden:

$Cbo\text{-}NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO\dot{+}NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO\dot{+}NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO\dot{+}NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5$

Die Synthese durchlief dabei natürlich die Stufen der Di- und Tri-semicarbazinoessigsäure-Derivate und lieferte folgende Reihe neuartiger Verbindungen:

Cbo-semicarbazinoessigester:

$Cbo\text{-}NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5$,

Cbo-semicarbazinoacethydrazid:

$Cbo\text{-}NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}NH_2$,

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester:

$Cbo\text{-}(NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO)_2\text{-}OC_2H_5$,

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacethydrazid:

$Cbo\text{-}(NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO)_2\text{-}NH\text{-}NH_2$,

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester:

$Cbo\text{-}(NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO)_3\text{-}OC_2H_5$,

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacethydrazid:

$Cbo\text{-}(NH\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CO)_3\text{-}NH\text{-}NH_2$

und schließlich

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester, dessen Formel schon angegeben wurde (s.o.).

Bei den Umsetzungen der Hydrazide mit Isocyanatessigester, das stets in etwa 10%igem Überschuß vorlag, wurde ohne Lösungsmittel unter Vermischung der reinen

Komponenten gearbeitet. Die Reaktionen fanden bei Zimmertemperatur unter mehr oder weniger großer Wärmetönung statt.

Die Hydrazide wurden durch Behandlung der Lösungen der Ester in Methanol bzw. Methanol-Wasser mit einem geringen Überschuß Hydrazinhydrat hergestellt. Die Ausbeuten der Verbindungen lagen zwischen 65% und 90%.

Cbo-tetra-semicarbazinoessigester wurde außerdem nach der von R.A. BOISSONNAS eingeführten und in der Peptidchemie vielfach verwendeten "Anhydrid-Methode"[10] aus Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigsäure (s.u.) und dem Hydrobromid des Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigesters (s.u.) dargestellt.

$$\text{Cbo-(NH-NH-CO-NH-CH}_2\text{-CO)}_2\text{-OH} + \text{H(NH-NH-CO-NH-CH}_2\text{-CO)}_2\text{-OC}_2\text{H}_5 \quad (.\text{HBr})$$

$$\downarrow \text{Anhydrid-Methode}$$

$$\text{Cbo-(NH-NH-CO-NH-CH}_2\text{-CO)}_4\text{-OC}_2\text{H}_5$$

2. Mono- und Oligo-thiosemicarbazinoessigsäure-Derivate

Analog wie bei den Oligo-semicarbazinoessigsäuren wurde eine aus Thiosemicarbazinoessigsäure-Einheiten (in diesem Falle jedoch nur zwei) bestehende Kette aufgebaut. Anstelle von Isocyanatessigester wurde hier Isothiocyanatessigester, erhalten nach der Methode von T.B. JOHNSON und A.G. RENFREW[11], verwendet. Es wurden folgende Verbindungen dargestellt:
Cbo-thiosemicarbazinoessigester (I),
Cbo-thiosemicarbazinoacethydrazid (II) und
Cbo-thiosemicarbazinoacetyl-thiosemicarbazinoessigester (III).

$$\text{Cbo-NH-NH}_2 + \text{SCN-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5 \rightarrow \text{Cbo-NH-NH-CS-NH-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5 \quad (\text{I})$$

$$\xleftarrow{+\,\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}}$$

$$\text{Cbo-NH-NH-CS-NH-CH}_2\text{-CO-NH-NH}_2 \quad (\text{II})$$

$$\downarrow + \text{SCN-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$$

$$\text{Cbo-NH-NH-CS-NH-CH}_2\text{-CO-NH-NH-CS-NH-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5 \quad (\text{III})$$

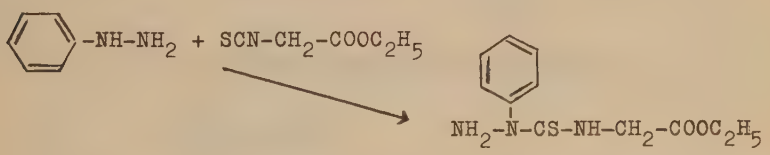
Die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten bei der Synthese dieser Stoffe entsprachen denen der Semicarbazid-Verbindungen mit Ausnahme des Cbo-di-thiosemicarbazinoessigesters, der aus entsprechendem Hydrazid und Senföl erst beim Erhitzen auf 100° entstand.

Es konnte gezeigt werden, daß sich auch Hydrazinhydrat selbst in glatter Weise mit Isothiocyanatessigester zum unsubstituierten Thiosemicarbazinoessigester umsetzt. Diese Reaktion wurde in alkoholischer Lösung unter Eiskühlung durchgeführt und lieferte eine 90%ige Ausbeute:

$$NH_2\text{-}NH_2 + SCN\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5 \longrightarrow NH_2\text{-}NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5$$

Eine doppelte Substitution des Hydrazins gemäß
$H_5C_2OOC\text{-}CH_2\text{-}NCS + NH_2\text{-}NH_2 + SCN\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5 \longrightarrow$
$H_5C_2OOC\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5$
wurde nicht beobachtet.

Durch die gleiche Reaktion ließ sich auch aus Phenylhydrazin und Isothiocyanatessigester [2-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigester darstellen:



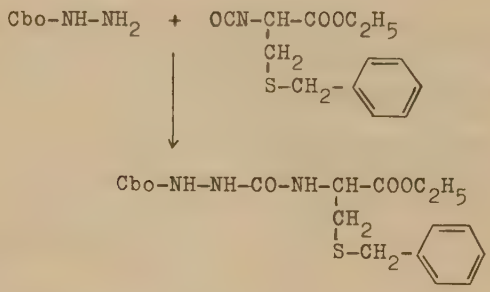
Es konnte nachgewiesen werden, daß tatsächlich die 2-Stellung der Thiosemicarbazid-Gruppierung substituiert ist, daß also das dem Phenylkern benachbarte N-Atom des Phenylhydrazins an der Reaktion beteiligt ist und nicht das endständige, was dann zu einem 1-substituierten Produkt führen würde (Zur Konstitutionsaufklärung s.u.).

3. Weitere Semicarbazinofettsäure-Derivate

Neben der Darstellung von Derivaten der Semicarbazinoessigsäure lag es auf der Hand, die Reaktion von Hydraziden mit Isocyanaten auch auf weitere Isocyanatfettsäureäthylester (Carbonylaminosäureester) auszudehnen, die durch ST. GOLDSCHMIDT und M. WICK[12] zugänglich geworden sind.

a. L-α-[1-Cbo-semicarbazino-(4)]-β-benzylmercapto-propionsäureäthylester

Wie erwartet, konnte so unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei den soeben beschriebenen Verbindungen aus Cbo-hydrazin und linksdrehendem L-α-Isocyanat-β-benzylmercapto-propionsäureäthylester (Carbonyl-S-benzyl-L-cysteinäthylester)[12] linksdrehender L-α-[1-Cbo-semicarbazino-(4)]-β-benzylmercapto-propionsäureäthylester aufgebaut werden:



Die Ausbeute betrug 80%.

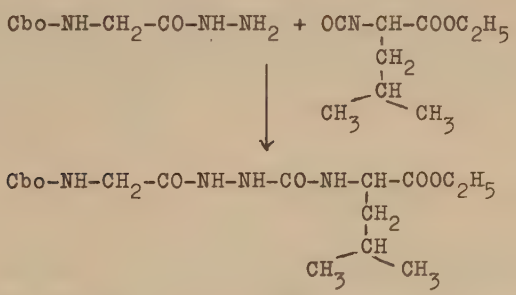
b. L-α-[1-(N-Cbo-glycyl)-semicarbazino-(4)]-δ-methyl-valeriansäureäthylester

Bei der konstitutionsmäßig großen Ähnlichkeit der Semicarbazinofettsäure-Derivate mit den Peptiden (über weitere interessante Beziehungen dieser Systeme zueinander s. besonderes Kapitel) erschien es wünschenswert, eine

Verknüpfung beider Systeme durchzuführen, d.h. z.B. ein Aminosäure-Derivat peptidartig an eine Semicarbazinofettsäure-Kette zu kuppeln.

> Dieses konnte z.B. dadurch geschehen, daß man gemäß der "Grundreaktion" bei der Darstellung von Abkömmlingen der Semicarbazinofettsäuren (d.h. Umsetzung von Hydrazinen mit Isocyanatfettsäureestern) ein amino-geschütztes Aminosäurehydrazid mit einem Isocyanatfettsäureester zur Reaktion brachte.

Tatsächlich führte sofort der erste Versuch zum Erfolg, indem ein Gemisch aus N-Cbo-glycinhydrazid (hergestellt nach B.F. ERLANGER und E. BRAND[13]) und Carbonyl-L-leucinäthylester[12] glatt zu L-α-[1-(N-Cbo-glycyl)-semicarbazino-(4)]-γ- methyl-valeriansäureäthylester reagierte:



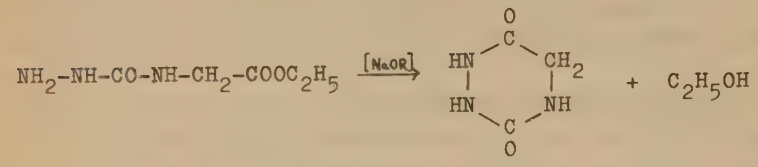
Die optische Aktivität blieb bei der Umsetzung erhalten.

4. Heterocyclen

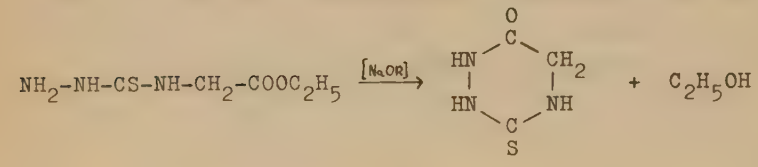
a. 1,2,4-Triazin-Derivate

Semicarbazinoessigester, (dargestellt aus Hydrazinhydrat und Isocyanatessigester in alkoholischer Lösung, jedoch nicht isoliert), Thiosemicarbazinoessigester sowie Phenylthiosemicarbazinoessigester erlitten in alkoholischer

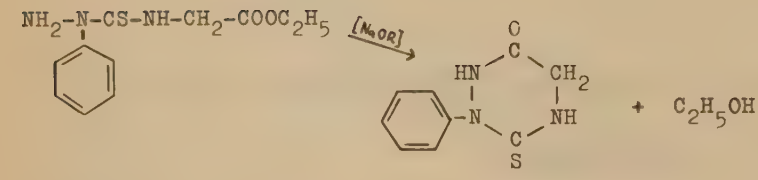
Lösung unter Einwirkung von Na-äthylat und Abspaltung von Äthanol Cyclisierung zu 3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin (I), 3-Thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin (II) sowie 2-Phenyl-3-thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin (III) :



(I)



(II)



(III)

Die Bildungstendenz dieser Verbindungen ist augenscheinlich verschieden groß und hängt u.U. von sterischen Faktoren ab. So ließ sich z.B. der unsubstituierte Thiosemicarbazinoessigester schon in Gegenwart katalytischer Mengen von Na-äthylat durch kurzes Erhitzen mit guter Ausbeute (72%) cyclisieren, während Phenylthiosemicarbazino-

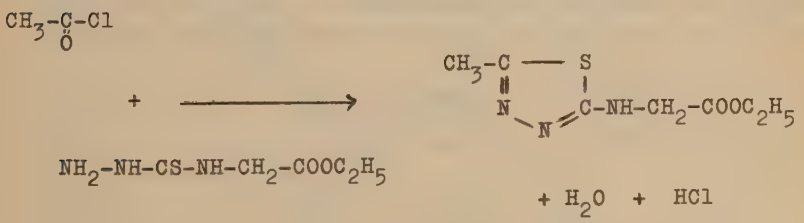
essigester mit mehrfachem Überschuß von Na-äthylat längere Zeit erhitzt werden mußte und das Triazin-Derivat trotzdem in nur 30%iger Ausbeute resultierte.

Cyclisierungsreaktionen unter dem Einfluß von Na-äthylat bzw. -methylat sind auch von J.R. BAILEY und W.T. READ (1) sowie von R.S. SAFIR u.a. (3) am unsubstituierten bzw. α,α -dialkyl-substituierten Semicarbazino-(1)-essigester durchgeführt worden, wobei sie Derivate des 3,5-Diketo-1,2,4-triazins erhielten. E. CATTELAIN (2) cyclisierte verschieden substituierte Thiosemicarbazone der Phenylbrenztraubensäure unter dem Einfluß wäßrigen Alkalis, wobei Wasser abgespalten wurde und er 3-Thioketo-5-keto-tetrahydro-1,2,4-triazine erhielt, die durch Reduktion in 3-Thioketo-5-keto-hexahydro-1,2,4-triazine übergingen.

3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin (s. obige Verbindung I) ist übrigens von A. LINDEMANN schon auf anderem Wege synthetisiert worden und zwar durch Cyclisierung von N-Phenylthiocarbonyl-glycin-carbobenzoxyhydrazid zu 2-Cbo-3,6-diketo-hexahydro-1,2,4-triazin in Gegenwart von Bleiacetat und anschließende Abspaltung der Cbo-Gruppe durch katalytisch erregten Wasserstoff (14).

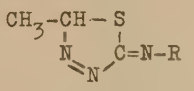
b. 2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol

Durch Erhitzen von Thiosemicarbazinoessigester mit überschüssigem Acetylchlorid entstand unter HCl- und H_2O-Abspaltung (letztere unter dem Einfluß des Acetylchlorids) der noch nicht beschriebene Heterocyclus 2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol

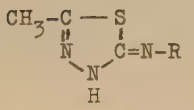


Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte in Analogie zum Verfahren von G. PULVERMACHER (15), welcher Acetylchlorid auf 4-Phenyl-, 4-Methyl- und 4-Allyl-thiosemicarbazid einwirken ließ und so die entsprechenden Derivate des 5-Imino-1,3,4-thiadiazolins (tautomere Form = 5-Amino-1,3,4-thiadiazol) erhielt.

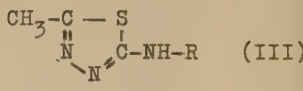
Die Frage, ob es sich bei unserer Verbindung um ein Derivat des 5-Imino-thiadiazolins (I,II) oder des tautomeren 5-Amino-thiadiazols (III)



(I)



(II)

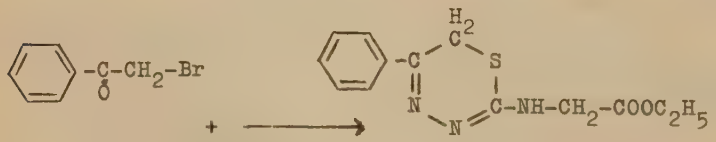


(III)

handelt, konnte auf IR-spektroskopischem Wege weitgehend zugunsten der letzteren Form entschieden werden (Näheres s. späteres Kapitel).

c. 2-Carbäthoxymethylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazin

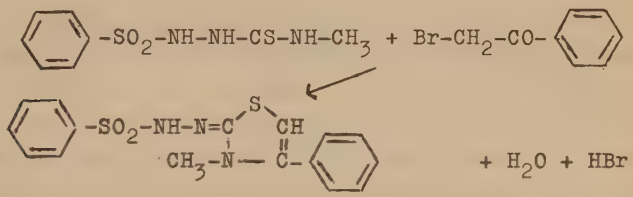
Diese Verbindung wurde durch Reaktion äquimolarer Mengen von Thiosemicarbazinoessigester und ω-Bromacetophenon in siedendem Äthanol in guter Ausbeute (66%) gewonnen:



$NH_2-NH-CS-NH-CH_2-COOC_2H_5$ + H_2O + HBr

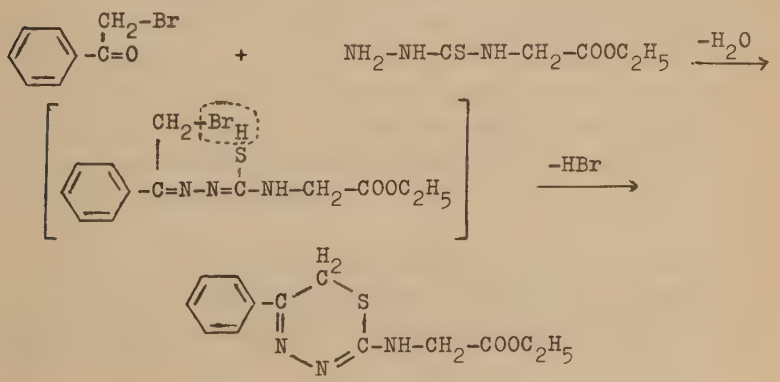
Es handelt sich hierbei um eine unseres Wissens neuartige Umsetzung, die in sehr einfacher Weise zum bisher noch nicht aufgebauten System des 2-Amino-1,3,4-thiadiazins führt.

Ähnliche Reaktionen, die von S. HÜNIG und W. LAMPE[16] zwischen 1-Benzoyl-bzw. 1-Benzolsulfonyl-4-alkyl-thiosemicarbaziden einerseits und α-Bromketonen andererseits beobachtet wurden, lieferten nicht unser 6-gliedriges heterocyclisches System, sondern das des Thiazolons. So erhielten die genannten Autoren z.B. aus 4-Methyl-1-benzolsulfonyl-thiosemicarbazid und ω-Bromacetophenon 3-Methyl-4-phenyl-thiazolon-(2)-benzolsulfonylhydrazon:



Der Reaktionsablauf bei der Bildung unseres Thiadiazinderivats wäre so denkbar, daß sich zunächst das entsprechende Thiosemicarbazon des ω-Bromacetophenons bildet und danach sofort die HS-Gruppe der Thiol-Form des Thiosemicarbazids mit dem Brom-Atom unter Austritt von HBr weiterreagiert.

Möglicher Reaktionsablauf:



Die Ausbildung eines energetisch begünstigten 6-Ringsystems mit zwei konjugierten Doppelbindungen spielt bei der (vermuteten) 2. Stufe der Umsetzung u.U. eine reaktionsbegünstigende Rolle. (Über die Konstitutionsermittlung dieser Verbindung wird in einem folgenden Kapitel berichtet werden.)

C. Reaktionen, Eigenschaften und IR-Spektren der linearen Verbindungen

1. Reaktionen

Am Beispiel des Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigesters konnte gezeigt werden, daß sich unsere Oligo-Verbindungen durch alkalische Verseifung leicht in die entsprechenden Carbonsäuren überführen lassen. Ein zerstörender (z.B. hydrolisierender) Einfluß auf die Kette wurde dabei nicht festgestellt.

Die Cbo-Schutzgruppe unserer Verbindungen ist nach der hauptsächlich in der Peptidchemie verwendeten Methode von D. BEN ISHAI und A. BERGER[17] mit HBr in Eisessig abspaltbar. Es wurden auf diese Weise die Hydrobromide des Semicarbazinoessigesters, des Thiosemicarbazinoessigesters und des Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigesters mit guter Ausbeute dargestellt.

Letztere Substanz wurde zwar nicht analysenrein erhalten, jedoch konnte ihre Identität durch Umsetzung mit Cbo-chlorid zum Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester bewiesen werden.

Beim Erhitzen von p-Nitrobenzaldehyd mit dem Hydrobromid des Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigesters in Äthanol entstand nicht, wie natürlich erwartet, das Semicarbazon dieses Di-semicarbazinoessigsäure-Derivats sondern erstaunlicherweise das des monomeren Semicarbazinoessigesters (exakt: [1-(p-Nitrobenzyliden)-semicarbazino-(4)]-essigsäureäthylester.

Als Deutung dieses Phänomens liegt die Annahme einer Alkoholyse der mittleren CO-NH-Bindung, katalysiert durch freiwerdendes HBr, nahe. Diese Spaltung könnte ent-

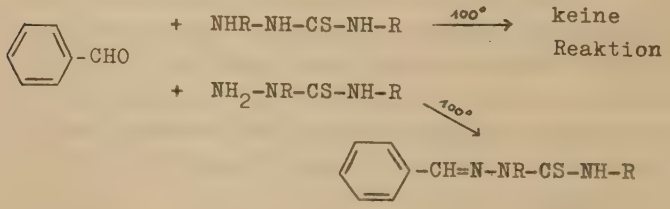
weder auf direktem Wege oder in zwei Teilreaktionen erfolgt sein, wobei im letzteren Fall zunächst Hydrolyse der betreffenden Bindung (durch das bei der Reaktion freiwerdende Wasser) und sodann Veresterung der entstandenen Carboxylgruppe eingetreten sein könnte.

War die Annahme der wichtigen Rolle des HBr bei diesem Vorgang richtig, so durfte beim Abfangen des Bromwasserstoffs keine Alkoholyse auftreten.

Tatsächlich wurde, wenn man die Umsetzung in Gegenwart eines geringen Überschusses Triäthylamin durchführte, das gewünschte Semicarbazon des Di-semicarbazinoessigesters erhalten.

2-Phenyl-thiosemicarbazinoessigester setzte sich mit Benzaldehyd zum entsprechenden Thiosemicarbazon ([1-Benzyliden-2-phenyl-thiosemicarbazino-(4)] -essigsäure-äthylester) um. Die Reaktion erfolgte durch Erhitzen der Komponenten auf 100° nach M. BUSCH und H. HOLZMANN.[18]

Obige Autoren bedienten sich dieser Reaktion gleichzeitig als Konstitutionsbeweis für 2,4-disubstituierte Thiosemicarbazide. Aus 1,4-disubstituierten Thiosemicarbaziden erhielten sie unter den angeführten Bedingungen nämlich keine Benzyliden-Derivate.

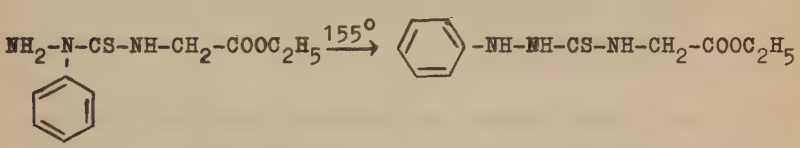


Ein weiterer Beweis für das Vorliegen eines 2,4-disubstituierten Thiosemicarbazids in unserem Falle dürfte eine (schon von W. MARCKWALD[19] an anderen disubstituierten Thiosemicarbaziden durchgeführte) Isomerisierungsreaktion

sein, die durch Erhitzen der Substanz eintrat: Phenylthiosemicarbazinoessigester ließ sich durch Erhitzen auf 155° in einen Stoff umwandeln, dessen Analysenwerte ihn ebenfalls als Phenylthiosemicarbazinoessigester auswiesen, der jedoch um ca. 50° höher schmolz als die Ausgangsverbindung.

MARCKWALD hatte diesen Vorgang irrtümlich als die Entstehung einer stereoisomeren Form gedeutet, während BUSCH und HOLZMANN (18) nachwiesen, daß es sich dabei um eine Substituentenwanderung von der 2- in die 1-Stellung handelt. Die 1,4-disubstituierten Thiosemicarbazide stellen sehr beständige Verbindungen dar.

In unserem Falle entstand demnach aus dem 2-Phenyl- der 1-Phenyl-thiosemicarbazinoessigester:



Dieser reagierte nicht mit Benzaldehyd, was ebenfalls den Beobachtungen von BUSCH und HOLZMANN entsprach.

Unsere Verbindungen wurden auf die Fähigkeit zur Bildung von Kupfer-Komplexen geprüft, wie sie THIELE und STANGE aus Semicarbazid und $Cu^{(II)}$-Salzen erhielten.(20)

Von den Derivaten der Semicarbazinoessigsäure ließen sich keine Cu-Komplexe isolieren. Als einzige der untersuchten Verbindungen ergab das Hydrobromid des Thiosemicarbazinoessigesters mit $CuBr_2$ in alkoholischer Lösung die Ausfällung einer graublauen amorphen Substanz. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um den Komplex

$$HBr \cdot NH_2\text{-}NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}COOC_2H_5 \cdot CuBr_2 \cdot$$

Er konnte jedoch nicht analysenrein erhalten werden.

Es sei noch auf einen erstaunlichen Unterschied in der Reaktionsfähigkeit der Estergruppen von Tosyl-semicarbazinoessigester einerseits und den verschiedenen Cbo-semicarbazinoessigestern andererseits gegenüber Hydrazinhydrat hingewiesen: während diese (wie oben schon erwähnt) bei Behandlung mit einem sehr geringen Überschuß von Hydrazinhydrat in Methanol bzw. Methanol-Wasser glatt die Hydrazide lieferten, setzte sich jener nicht unter diesen Bedingungen um, sondern erst bei Anwendung eines sehr großen Überschusses von Hydrazinhydrat ohne Lösungsmittel.

Ließ man auf die cbo-geschützten Verbindungen reines Hydrazinhydrat einwirken, so trat dabei interessanterweise Abspaltung der Schutzgruppe ein.

2. Eigenschaften

Die Semicarbazino- und Thiosemicarbazinofettsäure-Derivate sind zumeist gut kristallisierende farblose Substanzen.

Die cbo- und tosyl-geschützten Semicarbazino- bzw. Thiosemicarbazinofettsäureester werden von Wasser in der Kälte nicht, in der Hitze jedoch z.T. recht gut gelöst. Die Wasserlöslichkeit ist bei den Cbo-thiosemicarbazid-Derivaten wesentlich geringer als bei den entsprechenden Semicarbazid-Verbindungen. Sie nimmt in der Cbo-semicarbazinoessigsäure-Reihe mit steigender Kettenlänge ab.

Ähnlich ist die Löslichkeit in Äthanol, nur daß sich die monomeren Derivate schon in der Kälte gut lösen.

Die dargestellten Hydrobromide sind in Wasser und Äthanol gut löslich.

Sämtliche Verbindungen lösen sich in Dimethylformamid, während sie in Äther völlig unlöslich sind.

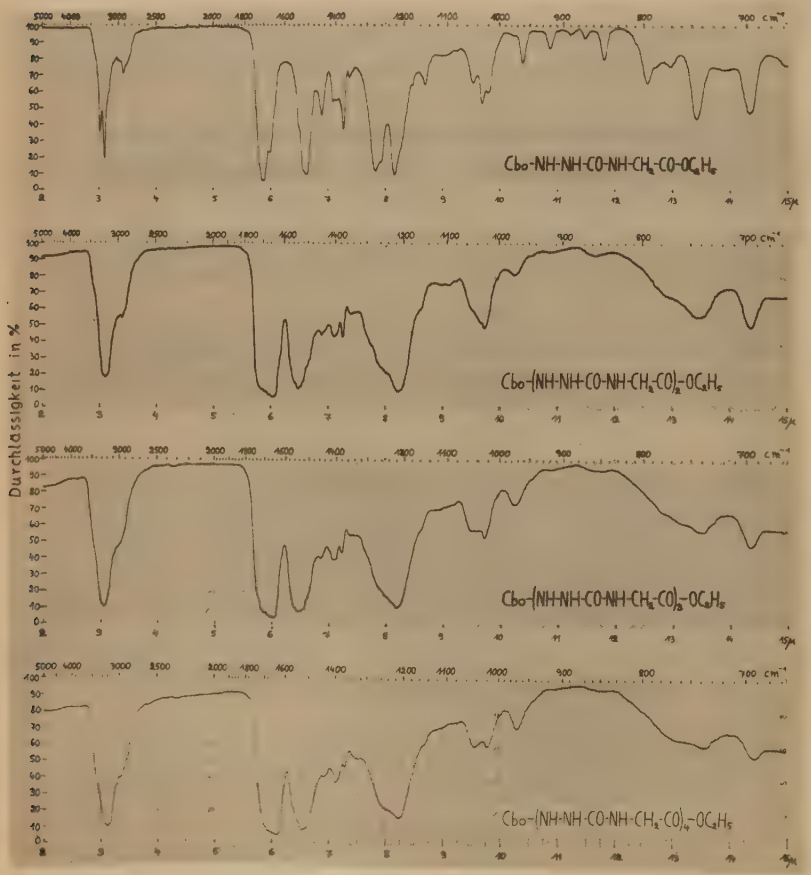
Die cbo- und tosyl-geschützten sowie freien Semicarbazid- und Thiosemicarbazid-Derivate zeigen in wäßriger bzw. wäßrig-alkoholischer Lösung neutrale Reaktion. Die Hydrobromide reagieren sauer.

Die hergestellten Substanzen wirken reduzierend, wobei sie teilweise unter N_2-Entwicklung zerstört werden.

Sie scheiden aus ammoniakalischer $AgNO_3$-Lösung Silber ab und entfärben eine schwach schwefelsaure $KMnO_4$-Lösung. Reduktionswirkung gegenüber Fehling'scher Lösung konnte nur bei Tosyl-semicarbazinoessigester festgestellt werden.

3. IR-Spektren*

Im folgenden seien zunächst die IR-Spektren des Cbo-"mono"-, -di-, -tri-und-tetra- semicarbazinoessigesters und sodann die des Cbo-"mono"- und -di-thiosemicarbazinoessigesters mit Bandenzuordnung und Diskussion wiedergegeben.



* Sämtliche in dieser Arbeit veröffentlichten IR-Spektren wurden mit dem LEITZ-Spektrographen (NaCl-Prisma) aufgenommen. Die Substanzen lagen im KBr-Preßling (2,7-2,8mg Substanz/700mgKBr)vor.

Deutung der IR-Spektren

a) Cbo-semicarbazinoessigester

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3325	N-H-Valenzschwingung (frei)	1410	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ asymm.)
3250	N-H-Valenzschwingung (assoz. trans)	1378	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ symm.)
2925	C-H-Valenzschwingung	1278	C-O-Valenzschwingung (Ester)
1708	C=O-Valenzschwingung (Ester)	1222	C-O-Valenzschwingung (Ester)
1675	Amidbande I (C=O-Valenzschwingung)		N-N-Valenzschwingung(?)
1515	Amidbande II (N-H-Deformationsschwingung)	1032	Diglycin-Bande
1450	C-H-Deformationsschwingung($-CH_2-$)	745 697	CH-Waggingschwingungen

b) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3225	N-H-Valenzschwingung	1375	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ symm.)
2940	C-H-Valenzschwingung	1217	C-O-Valenzschwingung (Ester)
1660	C=O-Valenzschwingung (Ester) Amidbande I		N-N-Valenzschwingung(?)
1543	Amidbande II	1025	Diglycin-Bande
1450	C-H-Deformationsschwingung($-CH_2$)	741 696	CH-Waggingschwingungen
1405	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ asymm.)		

c) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3270	N-H-Valenzschwingung	1382	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ symm.)
2990	C-H-Valenzschwingung	1220	C-O-Valenzschwingung (Ester)
1665	C=O-Valenzschwingung (Ester) Amidbande I		N-N-Valenzschwingung(?)
1555	Amidbande II	1027	Diglycin-Bande
1457	C-H-Deformationsschwingung ($-CH_2-$)	739 } 697 }	CH-Waggingschwingungen
1408	C-H-Deformationsschwingung ($C-CH_3$ asymm.)		

d) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester

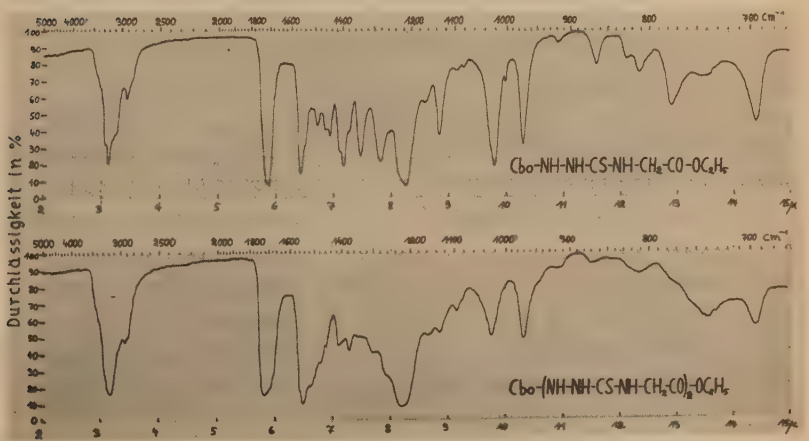
cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3200	N-H-Valenzschwingung	1372	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ symm.)
3000	C-H-Valenzschwingung (Bande als Schulter)	1215	C-O-Valenzschwingung (Ester) N-N-Valenzschwingung(?)
1650	C=O-Valenzschwingung (Ester) Amidbande I	1025	Diglycin-Bande
1540	Amidbande II	738 }	CH-Waggingschwingungen
1450	C-H-Deformationsschwingung($-CH_2-$)	692 }	
1405	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ asymm.)		

Bei einem Vergleich der vorstehenden Spektren fällt ins Auge, daß die Banden vom "Mono-" zum Tetra- semicarbazinoessigsäure-Derivat hin immer undifferenzierter, z.T. weniger stark ausgeprägt und breiter werden.

Ein Verschmelzen der anfänglichen zwei N-H-Valenzschwingungsbanden bei 3325 und 3250 cm^{-1} zu einer einzigen sehr breiten Bande bei etwa 3200-3250 cm^{-1} ist begleitet von einer starken Verbreiterung der Amidbanden I und II bei etwa 1650 und 1550 cm^{-1} sowie von einer (teilweise allmählichen) Abschwächung der C-O- bzw. N-H-Valenzschwingungsbanden bei etwa 1220 cm^{-1}, der Diglycin-Bande bei etwa 1025 cm^{-1} und der CH-Waggingschwingungsbanden bei etwa 740 und 695 cm^{-1}.

Die beobachteten Phänomene sind wohl in der Hauptsache auf die zunehmende Komplizierung des Molekülbaus mit steigender Kettenlänge und der damit verbundenen Überlagerung vieler Schwingungen sowie auf die stärkere Ausbildung von Wasserstoffbrücken zurückzuführen.

Thiosemicarbazid-Verbindungen



Deutung der IR-Spektren

e) Cbo-thiosemicarbazinoessigester

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3210	N-H-Valenzschwingung	1380	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ symm.; Bande als Schulter)
2925	C-H-Valenzschwingung		
1720	C=O-Valenzschwingung (Ester)	1340	
1700	Amidbande I	1280	C-O-Valenzschwingung (Ester)
1560	Amidbande II N-C=S-Bande(?)	1215	C-O-Valenzschwingung (Ester) N-N-Valenzschwingung(?)
1495	C=C-Valenzschwingung (Benzolkern)	1135	
1445	C-H-Deformationsschwingung($-CH_2-$)	1022	Diglycin-Bande(?)
1415	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ asymm.; Bande als Schulter)	972 776 695	CH-Waggingschwingungen
1400			

f) Cbo-thiosemicarbazinoacetyl-thiosemicarbazinoessigester

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3170	N-H-Valenzschwingung	1410	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ asymm.)
2920	C-H-Valenzschwingung		
1720	C=O-Valenzschwingung (Ester) Amidbande I	1375	C-H-Deformationsschwingung($C-CH_3$ symm.)
		1220	C-O-Valenzschwingung (Ester) N-N-Valenzschwingung(?)
1545	Amidbande II N-C=S-Bande(?)		
1450	C-H-Deformationsschwingung($-CH_2-$; Bande als Schulter)	1025	Diglycin-Bande(?)
		970	
		738 694	CH-Waggingschwingungen

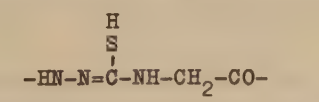
Bei Vergleich der beiden Spektren der Thiosemicarbazinoessigsäure-Derivate fallen die bei den Semicarbazinoessigsäure-Derivaten schon besprochenen Phänomene (s.o.), d.h. Gröber- und Breiterwerden sowie Abnahme der Intensität einzelner Banden, noch stärker auf.

Auch hier dürfte also ein vermehrtes Auftreten von Wasserstoffbrücken bei vergrößerter Kettenlänge der Grund für die Verbreiterung der Banden sein.

Im Bereich der Amidbande II tritt wahrscheinlich eine weitere Absorption auf, die nach RANDALL[21] der NH-C=S-Gruppierung zuzuschreiben ist.

Das Fehlen von S-H-Valenzschwingungsbanden (im Bereich von 2550-2600 cm^{-1}) bei beiden Spektren läßt den Schluß zu, daß in der Thiosemicarbazinoessigsäure-Kette der Schwefel in der Thioketo-Form

und nicht in der "enolisierten" Mercapto-Form



vorliegt.

D. Eigenschaften, IR-Spektren und Konstitution der Heterocyclen.

1. 3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin

3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin ist eine farblose kristalline Verbindung, welche bei 195-196° schmilzt.

Dieser Schmelzpunkt ist identisch mit dem von A. LINDENMANN (14) an seinem Produkt gefundenen. Eine nähere Untersuchung des Stoffes ist von dem genannten Autor nicht durchgeführt worden.

Das Triazin-Derivat ist in Wasser gut, in Äthanol und Äther nicht löslich.

Die wäßrige Lösung der Substanz reagiert neutral.

Die Verbindung reduziert ammoniakalische $AgNO_3$- sowie schwach schwefelsaure $KMnO_4$-Lösung.

Die Bestimmung des Molekulargewichts der vorliegenden Verbindung nach K. RAST[22] ergab einen Wert von 109 (theoretischer Wert 115).*

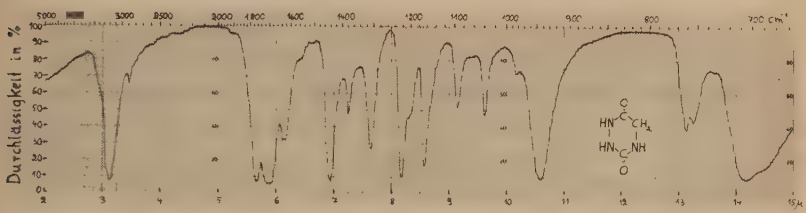
Die recht gute Übereinstimmung des gefundenen Molekulargewichts mit dem berechneten dürfte das Vorliegen eines 6-gliedrigen Ringsystems bestätigen.

Theoretisch wäre ja auch ein doppeltes Molekulargewicht denkbar gewesen, z.B. beim Vorliegen eines 12-gliedrigen Ringes.

---

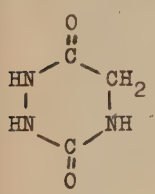
* Alle weiteren in dieser Arbeit erwähnten Molekulargewichtsbestimmungen sind ebenfalls nach der RAST'schen Methode durchgeführt worden.
Als Lösungsmittel wurde dabei synthetischer Campher verwendet. Das Gewichtsverhältnis Campher:Substanz war bei den Bestimmungen etwa 15:1.

Im folgenden sei das IR-Spektrum von 3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin wiedergegeben:



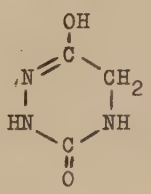
Mit seiner Hilfe war es möglich, weitergehende Aufschlüsse über die Konstitution des Stoffes zu erhalten, besonders im Hinblick auf die Frage, ob er in der Ketoform vorliegt oder mehr oder weniger stark enolisiert ist. Es ergeben sich, wie die Formelbilder I-VI (s.u.) zeigen, 6 verschiedene tautomere Strukturmöglichkeiten für die Verbindung, die sich durch den Enolisierungsgrad oder die Lage der Doppelbindungen voneinander unterscheiden.

Diketo-Form

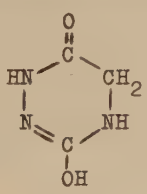


(I)

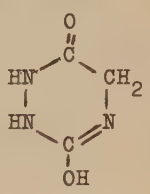
Partielle Keto-Enol-Formen



(II)

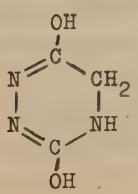


(III)

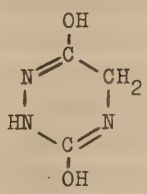


(IV)

Di-Enol-Formen



(V)



(VI)

Die Auswertung des IR-Spektrogramms ergab nun, daß sowohl die Keto-Gruppe als auch die Enol-Gruppierung in der festen Substanz vorliegen.

So verrät sich die C=O-Gruppe durch ihre starke Valenzschwingungsbande bei 1700 cm^{-1} (vollständige Bandenzuordnung siehe weiter unten). Die Enol-Gruppierung wird durch verschiedene Banden angezeigt: durch die O-H-Valenzschwingungsbande bei 3400 cm^{-1}, die beiden C=N-Valenzschwingungsbanden bei 1640 bzw. 1625 cm^{-1}, die C-O-Valenzschwingungsbande bei 1315 cm^{-1} und die O-H-Deformationsschwingungsbande bei 1170 cm^{-1}.

Wenn das IR-Spektrum auch keine Aussage darüber liefern kann, ob die reine Ketoform (Formel I) in einem Tautomerengemisch vorliegt, so wird doch sehr wahrscheinlich gemacht, daß die konjugierte Di-Enol-Form (Formel V; Absorption bei 1625 cm^{-1} für cyclisch konjugierte C=N-Bindungen) neben einer oder mehreren partiellen Keto-Enol-Formen (II,III u. IV; Bande bei 1640 cm^{-1} für nichtkonjugierte C=N-Bindungen) vorliegt. Über das Vorhandensein der Di-Enol-Form mit isolierten Doppelbindungen (Formel VI) sagt das IR-Spektrum nichts aus.

Vollständige Deutung des IR-Spektrums

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3400	O-H-Valenzschwingung (Bande als Schulter)	1380	C-H-Deformationsschwingung (C-CH_3 symm.)
3200	N-H-Valenzschwingung	1315	C-O-Valenzschwingung
2890	C-H-Valenzschwingung	1225	N-N-Valenzschwingung(?)
1700	C=O-Valenzschwingung	1170	O-H-Deformationsschwingung
1640	C=N-Valenzschwingung (nicht konjugiert)	1097 1040	CH_2-Rocking-schwingungen
1625	C=N-Valenzschwingung (cyclisch konjugiert)	948	C-N-Valenzschwingung(-CH_2-)
1445	C-H-Deformationsschwingung (-CH_2-)	763 757 710	NH-Waggingschwingungen(?)

2. 3-Thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin

Diese Verbindung bildet schwach gelbe Nadeln, welche bei 172-173° schmelzen.

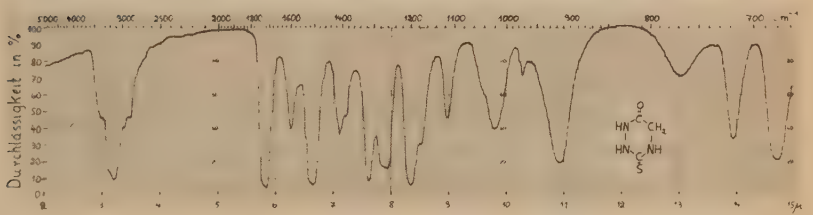
Sie ist in der Hitze in Wasser und Äthanol leicht löslich, in Äther vollkommen unlöslich.

Die wäßrige Lösung der Substanz reagiert neutral.

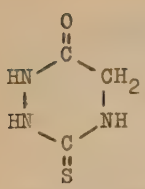
Die Verbindung reduziert ammoniakalische $AgNO_3$- sowie neutrale und schwach schwefelsaure $KMnO_4$-Lösung.

Das Molekulargewicht des Stoffes wurde zu 126 ermittelt. Dieser Wert steht in ausreichendem Einklang mit dem für unsere Verbindung berechneten (131).

IR-Spektrum
von 3-Thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin

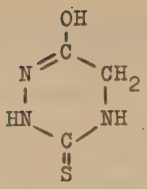


Das IR-Spektrum kann wieder zur Lösung von Strukturfragen herangezogen werden. So bedeutet das eindeutige Fehlen einer S-H-Valenzschwingungsbande im Bereich von 2550-2600 cm^{-1} das Vorliegen der Verbindung in der Thioketo- und nicht in der "enolisierten" Mercapto-Form:



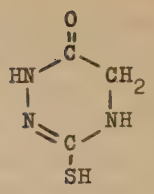
(I)

bzw.



(II)

und nicht z.B.



Diese Feststellung wird gestützt durch das Vorliegen einer intensiven Bande bei 1505 cm^{-1}, die nach RANDALL[21] der -N-C=S-Gruppierung zuzuordnen ist.

Die Keto-Gruppe des Triazinderivats ist augenscheinlich teilweise enolisiert: Die O-H-Valenzschwingungsbande (als Schulter) bei 3370 cm^{-1}, die C=N-Valenzschwingungsbande bei 1600 cm^{-1}, die C-O-Valenzschwingungsbande bei 1315 cm^{-1} sowie die O-H-Deformationsschwingungsbande bei 1175 cm^{-1} weisen einerseits auf das Vorliegen einer OH-Gruppe bzw. einer C-N-Doppelbindung im Molekül hin, während sich andererseits die Anwesenheit einer Carbonyl-Gruppe durch die kräftige C=O-Valenzschwingungsbande bei 1710 cm^{-1} verrät.

Es sei somit der Schluß erlaubt, daß in der festen Substanz wahrscheinlich die Formen I und II (s.o.) im tautomeren Gleichgewicht nebeneinander vorliegen.

Es sei noch bemerkt, daß die Abwesenheit einer SH-Gruppe auch auf chemischem Wege durch die Jod-Reaktion (keine Entfärbung einer verdünnten alkoholischen Jod-Lösung) festgestellt wurde.

Vollständige Deutung des IR-Spektrums

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3370	O-H-Valenzschwingung	1200	N-H-Valenzschwingung(?)
3125	N-H-Valenzschwingung	1175	O-H-Deformations-schwingung
2880	C-H-Valenzschwingung		
1710	C=O-Valenzschwingung	1115	CH_2-Rockingschwingungen
1600	C=N-Valenzschwingung	1020	
1505	-N-C=S-Bande	915	C-N-Valenzschwingung ($-CH_2-$)
1410	C-H-Deformations-schwingung	768	NH-Waggingschwingungen(?)
1315	C-O-Valenzschwingung	718	

3. 2-Phenyl-3-thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin

2-Phenyl-3-thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin kristallisiert aus Äthanol in Form feiner farbloser Nadeln, die keinen Schmelzpunkt besitzen, sondern sich von 220° an zersetzen.

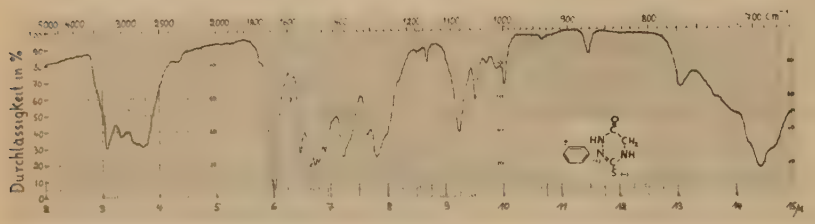
Die Substanz ist in heißem Äthanol und Wasser recht gut löslich.

Die wäßrige Lösung reagiert schwach sauer.

Gegenüber einer schwach schwefelsauren $KMnO_4$-Lösung wirkt der Stoff reduzierend, während er mit ammoniakalischer $AgNO_3$-Lösung nicht reagiert.

Das experimentell ermittelte Molekulargewicht - es wurde ein Wert von 215 gefunden - stimmt mit dem theoretischen Betrag (207) wiederum gut überein.

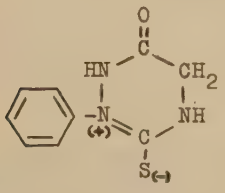
IR-Spektrum
von 2-Phenyl-3-thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin



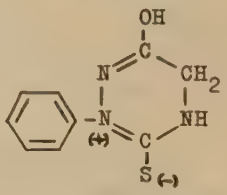
Sehr auffällig am IR-Spektrum der Verbindung ist eine äußerst breite Bande zwischen 2600 und 3100 cm^{-1}. Diese kann nur durch das Vorhandensein einer Ammonium-Gruppe im Molekül, welche in der Regel Anlaß zu einer derartig breiten Absorptionsbande in diesem Bereich gibt (vergl. dazu B. WITKOP[23]), gedeutet werden.

Für den Stoff kämen danach folgende betainartige Strukturen in Betracht:

Keto -Form



Enol-Form



Über das Vorliegen von Keto- oder Enol-Form liefert das IR-Spektrum nun wieder recht eindeutige Aussagen: Eine C=O-Valenzschwingungsbande bei 1660 cm^{-1} einerseits bzw. O-H-Valenzschwingungs-(als schwache Schulter), C-O-Valenzschwingungs- und O-H-Deformationsschwingungsbanden bei 3360, 1310 bzw. 1150 cm^{-1} andererseits weisen darauf hin, daß beide tautomere Formen nebeneinander vorliegen.

Die unerwartete Ausbildung einer Betain-Struktur wird wahrscheinlich durch den Phenylkern in 2-Stellung begünstigt, mit dem die entstehende Doppelbindung in Konjugation tritt.

Die Feststellung, daß die vorliegende Verbindung keinen Schmelzpunkt besitzt (s.o.) - wie es bei salzartigen Verbindungen fast immer der Fall ist - sondern sich bei relativ hoher Temperatur zersetzt, fügt sich zwanglos in das gemachte Konstitutionsbild ein.

IR-Zuordnungstabelle

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3360	O-H-Valenzschwingung (Bande als Schulter)	1310	C-O-Valenzschwingung
3260	N-H-Valenzschwingung	1150	O-H-Deformationsschwingung
3100 2600	Ammonium-Bande	1083 998	CH_2-Rockingschwingungen
1660	C=O-Valenzschwingung	767	CH-Waggingschwingung
1550	C=N-Valenzschwingung (cyclisch konjugiert)	693	CH-Waggingschwingung C-S-Valenzschwingung
1450 1385	C-H-Deformationsschwingungen		

4. 2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol

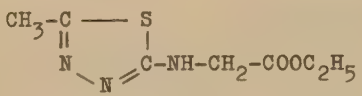
2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol bildet farblose quadratische Blättchen, die in Wasser, Äthanol und Essigester gut, in Äther und Petroläther jedoch unlöslich sind.

Die wäßrige Lösung der bei 80-82° schmelzenden Verbindung reagiert neutral.

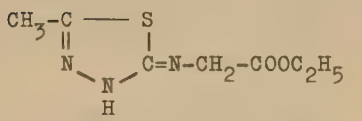
Die Substanz reduziert eine schwach schwefelsaure $KMnO_4$-Lösung in der Hitze, während mit ammoniakalischer $AgNO_3$- und Fehling'scher Lösung keine Reaktion eintritt.

Auch bei dieser Verbindung zeigt der experimentell gefundene Molekulargewichtswert (187) eine recht gute Übereinstimmung mit dem berechneten (201).

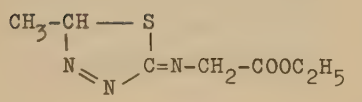
Zur Entscheidung der Frage, ob die Substanz in der Aminothiadiazol-(I)



(I)

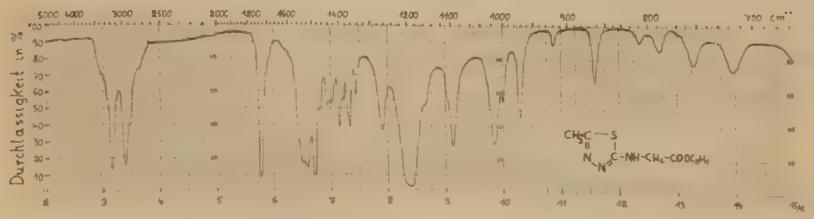


(II)



(III)

oder in der nichtkonjugierten bzw. konjugierten Iminothiadiazolin-Form (II bzw. III) vorliegt, konnte wiederum das IR-Spektrum herangezogen werden. (Zur Klärung weiterer Konstitutionsfragen dieser Verbindungsklasse, die von G. PULVERMACHER durchgeführt wurde, siehe (15).)



IR-Spektrum von 2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol

Bei 1490 cm^{-1} und 1520 cm^{-1} treten zwei Banden auf, die der C=N-Valenzschwingung cyclisch konjugierter Systeme zuzuordnen sind. Diese Bandengruppe dürfte der von RANDALL[21] an Thiazol-Derivaten beobachteten Doppelbande in demselben Wellenbereich entsprechen.

Für unsere Verbindung ist somit die Thiadiazol-Struktur (I) sehr wahrscheinlich, auch insofern, als im obigen IR-Spektrum in dem Bereich, in dem die Absorption isolierter oder nicht cyclisch konjugierter C-N-Doppelbindungen (wie bei den Formeln II und III) zu suchen ist (1630-1690 cm^{-1}), keine Bande auftritt.

Deutung des IR-Spektrums

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3180	N-H-Valenzschwingung	1265	
2960	C-H-Valenzschwingung	1190	C-O-Valenzschwingung (Ester)
1730	C=O-Valenzschwingung (Ester)		N-H-Valenzschwingung(?)
1520	C=N-Valenzschwingung (cyclisch konjugiert)	1095	
1490		1015	
1440	C-H-Deformationsschwingungen	971	
1397		863	
1363			

5. 2-Carbäthoxymethylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazin

Diese Substanz bildet schwachgelbe Blättchen oder derbe Nadeln, welche bei 129-131° schmelzen.

Sie ist in Äthanol in der Hitze gut, in heißem Was-

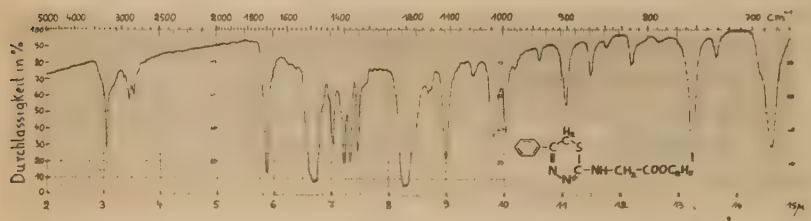
ser mäßig löslich, wobei im letzteren Fall die Lösung basisch reagiert.

Wie die übrigen Heterocyclen wirkt auch diese Verbindung reduzierend (gegen saure $KMnO_4$- bzw. ammoniakalische $AgNO_3$-Lösung).

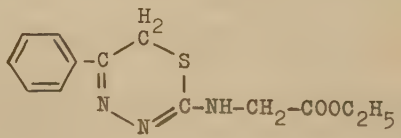
Die Molekulargewichtsbestimmung dieser Verbindung, die einer bisher nicht beschriebenen Substanzklasse angehört, ergab einen Wert von 275 (theoret. 277) und stützt damit wiederum die Annahme eines heterocyclischen 6-Rings.

Zur Klärung weiterer Konstitutionsfragen konnte wiederum das IR-Spektrogramm herangezogen werden.

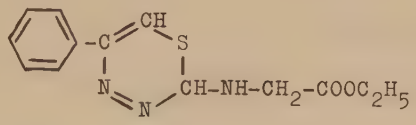
IR-Spektrum
von 2-Carbäthoxymethylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazin



Die Hauptstütze für ein Vorliegen der Verbindung in der Amino-thiadiazin-Form mit 2 konjugierten C-N-Doppelbindungen

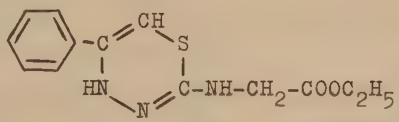


bildet die starke C=N-Valenzschwingungsbande für cyclisch konjugierte Systeme bei 1495 cm^{-1}. Das völlige Fehlen von C=C- und N=N-Valenzschwingungsbanden im 1600 cm^{-1}-Bereich, schließt die weitere mögliche tautomere Form



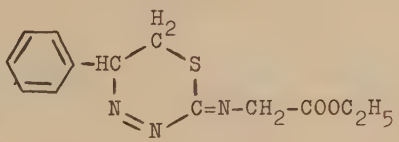
weitgehend aus.

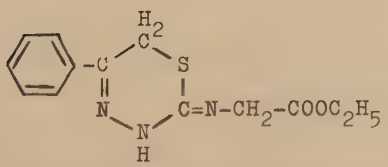
Die dritte mögliche Amino-thiadiazin-Struktur mit 2 isolierten Doppelbindungen

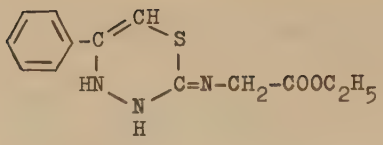


ist wegen des Fehlens der C=C-Valenzschwingungsbande und der C=N-Valenzschwingungsbande für nicht konjugierte C-N-Doppelbindungen (zu erwarten bei 1630-1690 cm^{-1}) ebenfalls sehr unwahrscheinlich.

Aus den soeben angeführten Gründen sind die drei möglichen Formen mit Imino-dihydro-thiadiazin-Struktur







ebenfalls auszuschließen.

Deutung des IR-Spektrums

cm^{-1}	Zuordnung	cm^{-1}	Zuordnung
3290	N-H-Valenzschwingung	1210	C-O-Valenzschwingung (Ester) N-N-Valenzschwingung(?)
2900, 2830	C-H-Valenzschwingungen	1115, 1015	CH_2-Rockingschwingungen
1705	C=O-Valenzschwingung (Ester)	755, 688	CH-Waggingschwingungen
1495	C=N-Valenzschwingung (cyclisch konjugiert)		
1420, 1385, 1365, 1340	C-H-Deformationsschwingungen		

E. Übersichtstabelle der dargestellten neuen Verbindungen

	Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Fp.	Ausbeute
1.	Tosyl-semicarbazino-essigester	$C_{12}H_{17}N_3O_5S$	315	167-168°	86%(R)*
2.	Tosyl-semicarbazino-acethydrazid	$C_{10}H_{15}N_5O_4S$	301	174-177°	99,5%
3.	Tosyl-di-semicarb-azinoessigester	$C_{15}H_{22}N_6O_7S$	430	173-175°	45%
4.	Cbo-semicarbazino-essigester	$C_{13}H_{17}N_3O_5$	295	138-141°	92%
5.	Cbo-semicarbazino-acethydrazid	$C_{11}H_{15}N_5O_4$	281	124-126°	87%
6.	Cbo-di-semicarbazi-noessigester	$C_{16}H_{22}N_6O_7$	410	a) 193-194° b) 192-193°	87% 41%(R)
7.	Cbo-di-semicarbazi-noacethydrazid	$C_{14}H_{20}N_8O_6$	396	172-173°	77%
8.	Cbo-tri-semicarbazi-noessigester	$C_{19}H_{27}N_9O_9$	525	194-195°	70%
9.	Cbo-tri-semicarbazi-noacethydraz.·C_2H_5OH	$C_{19}H_{31}N_{11}O_9$	557	215-216°	66%(R)
10.	Cbo-tetra-semicarb-azinoessigester	$C_{22}H_{32}N_{12}O_{11}$	640	a) 211°(Z)* b) 198-200°	65% 23%(R)
11.	Cbo-di-semicarbazi-noessigsäure	$C_{14}H_{18}N_6O_7$	382	100-155° (Z)	83%
12.	Semicarbazinoessig-ester . HBr	$C_5H_{12}BrN_3O_3$	242	167°(Z)	79%
13.	Di-semicarbazino-essigester . HBr	$C_8H_{17}BrN_6O_5$	357	85-120°	88%

(Forts. s. nächste Seite)

* (R)=Rohausbeute; Fp kann wenig unter dem angegebenen Wert liegen
(Z)=unter Zersetzung

Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Fp.	Ausbeute
14. (p-Nitrobenzyliden)-semicarbazinoessigester	$C_{12}H_{14}N_4O_5$	294	175-177°	90%(R
15. (p-Nitrobenzyliden)-di-semicarbazinoessigester · H_2O	$C_{15}H_{21}N_7O_8$	427	191-192°	43%(R
16. Thiosemicarbazinoessigester	$C_5H_{11}N_3O_2S$	177	171°	a) 90% b) 100%(R
17. Cbo-thiosemicarbazinoessigester	$C_{13}H_{17}N_3O_4S$	311	142-144°	90%
18. Cbo-thiosemicarbazinoacethydrazid	$C_{11}H_{15}N_5O_3S$	297	167-169° (86-96°)	83%(R
19. Cbo-di-thiosemicarbazinoessigester	$C_{16}H_{22}N_6O_5S_2$	442	174-175°	68%(R
20. Thiosemicarbazinoessigester · HBr	$C_5H_{12}BrN_3O_2S$	258	174-175° (Z)	54%
21. Thiosemicarbazinoessigester · HBr-$CuBr_2$-Komplex	$C_5H_{12}Br_3CuN_3O_2S$	482	171-172° (Z)	66%
22. [2-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)] -essigester	$C_{11}H_{15}N_3O_2S$	253	98-100°	67%(R
23. [1-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)] -essigester	$C_{11}H_{15}N_3O_2S$	253	148-149°	40%
24. [1-Benzyliden-2-phenyl-thiosemicarbazino-(4)] -essigester	$C_{18}H_{19}N_3O_2S$	341	107-108°	62%
25. L-α-[1-Cbo-semicarbazino-(4)] -β-benzylmercapto-propionsäureäthylester *	$C_{21}H_{25}N_3O_5S$	431	102-105°	78%

(Forts. s. nächste Seite)

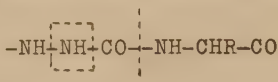
* optische Drehung: $[\alpha]_D^{21} = -30,5°$ (c=1, Äthanol)

	Verbindung	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Fp.	Ausbeute
6.	L-α-[1-N-Cbo-glycyl-semicarbazino-(4)]-γ-methyl-valeriansäure-äthylester *	$C_{19}H_{28}N_4O_6$	408	64-67°	80%
7.	3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin (s.A. LINDENMANN[14])	$C_3H_5N_3O_2$	115	195-196°	10%
8.	3-Thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin	$C_3H_5N_3OS$	131	172-173° (Z)	72%
9.	2-Phenyl-3-thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin	$C_9H_9N_3OS$	207	kein Fp. Zers. ab 220°	31%
10.	2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol	$C_7H_{11}N_3O_2S$	201	80-82°	31%
.	2-Carbäthoxymethylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazin	$C_{13}H_{15}N_3O_2S$	277	129-131°	66%(R)

* optische Drehung: $[\alpha]_D^{22} = -5,3°$ (c=0,5; Äthanol)

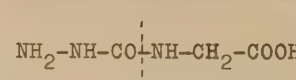
F. Mono- und Oligo-semicarbazino- bzw. -thiosemicarbazino-fettsäure-Derivate als Peptidanaloge mit den Bausteinen "Azaglycin" bzw. "Azathioglycin".

Wenn man die Semicarbazinofettsäure-Einheit formal an ihrer mittleren Carbonamid-Bindung unterteilt,



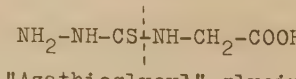
so macht man die interessante Feststellung, daß bei dieser Betrachtungsweise der ins Auge gefaßte Molekülrest auch als eine Dipeptid-Einheit angesehen werden kann, in welcher die CH_2-Gruppe einer Glycin-Molekel durch die NH-Gruppe ersetzt ist, daß also eine "Aza-Aminosäure" vorliegt.

Derivate der Semicarbazinoessigsäure wären danach also auch solche des peptidanalogen "Azaglycyl"-glycins



"Azaglycyl"-glycin

und, wenn man noch weiter geht, die der Thiosemicarbazino-essigsäure gleichzeitig solche des "Azathioglycyl"- glycins:

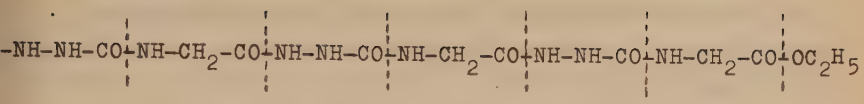


"Azathioglycyl"-glycin

Die weitere Erwähnung der linearen Thiosemicarbazino-essigsäure-Derivate als "Azathioglycyl"-glycin-Derivate sei im folgenden wegen ihrer nur untergeordneten Rolle und wegen ihrer doch schon zu großen Unähnlichkeit und deshalb mangelnden Vergleichbarkeit mit Peptiden unterlassen.

Die hier synthetisierten verschieden langen Ketten aus Semicarbazinoessigsäure-Einheiten sind also "Azapeptide", in denen abwechselnd "Azaglycin"- und Glycin-Reste miteinander verknüpft sind.

Beispiel:



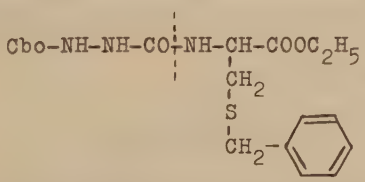
— azagly — gly — azagly — gly — azagly — gly —äth

(azagly=azaglycyl,
gly=glycyl bzw. Glycin
äth.=Äthylester)

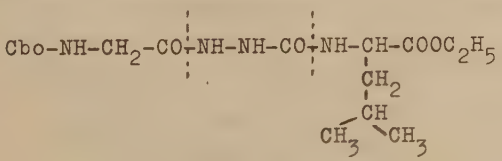
In unseren Verbindungen entspricht jede Semicarbazinoacetyl-Einheit zwei Aminosäure-Resten der Peptide, so daß also z.B. Cbo-di-semicarbazinoessigester mit Cbo-tetraglycinester und Cbo-tri-semicarbazinoessigester mit Cbo-hexaglycinester zu vergleichen ist.

Die Reihe der hier dargestellten Verbindungen enthält jedoch nicht nur die Kombination Azaglycin/Glycin, sondern ersteres ist auch mit anderen Aminosäuren verknüpft:

Unser L-α-[1-Cbo-semicarbazino-(4)]-β-benzylmercaptopropionsäureäthylester ist in der neuen Betrachtungsweise als Cbo-azaglycyl-S-benzyl-L-cysteinäthylester

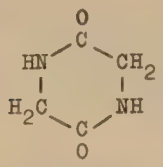


und L-α-[1-(N-Cbo-glycyl)-semicarbazino-(4)]-γ-methylvaleriansäureäthylester als das Aza-Tripeptid-Derivat Cbo-glycyl-azaglycyl-L-leucinäthylester

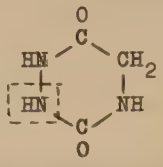


aufzufassen.

Man könnte ferner sogar soweit gehen, daß man dem Cyclisierungsprodukt des Diglycinesters, also 2,5-Diketopiperazin unser 3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin als "Azadiketopiperazin" zuordnet:



Diketopiperazin



"Azadiketopiperazin"

Vergleiche

Im folgenden sollen nun einige Eigenschaften, Reaktionen und IR-Spektren von Azapeptiden und dazugehörigen Peptiden miteinander verglichen werden, um zu sehen, wie sich der Ersatz einer CH_2-Gruppe durch die NH-Gruppe auswirkt.

Es wird dabei kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben, und es werden z.B. nur Gegenüberstellungen mit Peptiden vorgenommen, die in der Literatur beschrieben sind.

1. Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte von Peptiden und Azapeptiden seien tabellarisch gegenübergestellt:

Peptid	Fp.	Azapeptid	Fp.
Cbo-gly-gly-äth[24]	83°	Cbo-azagly-gly-äth	138-141°
Tos-gly-gly-äth[25]	88°	Tos-azagly-gly-äth	167-168°
Cbo-gly-gly-gly-gly-äth[26]	185°	Cbo-azagly-gly-azagly-gly-äth	193-194°
Cbo-gly-gly-hydrazid[27]	166°	Cbo-azagly-gly-hydrazid	124-126°
Cbo-gly-gly-gly-gly[28]	230°	Cbo-azagly-gly-azagly-gly	100-155°
Cbo-gly-S-benzyl-L-cystein-äth (29)	80°	Cbo-azagly-S-benzyl-L-cystein-äth	102-105°
Diketopiperazin[30]	311°	Azadiketopiperazin	195-196°

Der Vergleich zeigt uns, daß die Schmelzpunkte der Azapeptid-Äthylester (z.T. erheblich) über denen der entsprechenden Peptid-Äthylester liegen, was wohl auf eine stärkere H-Brücken-Assoziation der ersteren - begünstigt durch die Anwesenheit der zusätzlichen NH-Gruppen - zurückzuführen ist.

Beim Vorliegen der Hydrazid- oder Carboxylgruppe sind eigenartigerweise die Peptidderivate höherschmelzend. Die Neigung zur Assoziation scheint also hier gegenüber den Aza-Verbindungen durch die polaren Endgruppen "überkompensiert" zu werden.

Erstaunlich ist der vergleichsweise sehr hohe Schmelzpunkt des Diketopiperazins.

2. Löslichkeiten

An den Beispielen des Cbo-diglycin- und Cbo-tetraglycinäthylesters, des Diketopiperazins sowie der entsprechenden Aza-Verbindungen konnte festgestellt werden, daß die Azapeptide stärker wasserlöslich sind als die Peptide, während die Alkohollöslichkeit bei letzteren größer ist.

3. Peptid-Reaktionen bei den Azapeptiden

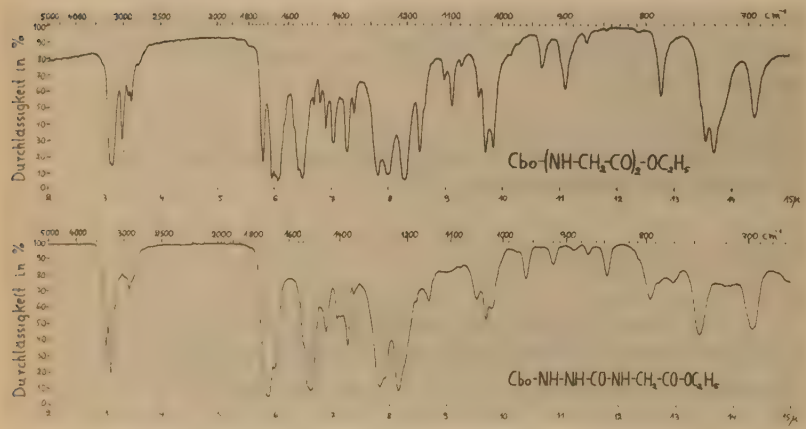
Mit Ninhydrin gaben die Hydrobromide von Semicarbazinoessigester und Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester im Gegensatz zu Peptiden (Violettfärbung) eine starke Gelbfärbung. Die cbo- und tosyl-geschützten Verbindungen zeigten keine Veränderung.

Cbo-di-,-tri- und -tetra-semicarbazinoessigester zeigten die Biuret-Reaktion, während die Probe bei den übrigen Verbindungen negativ ausfiel.

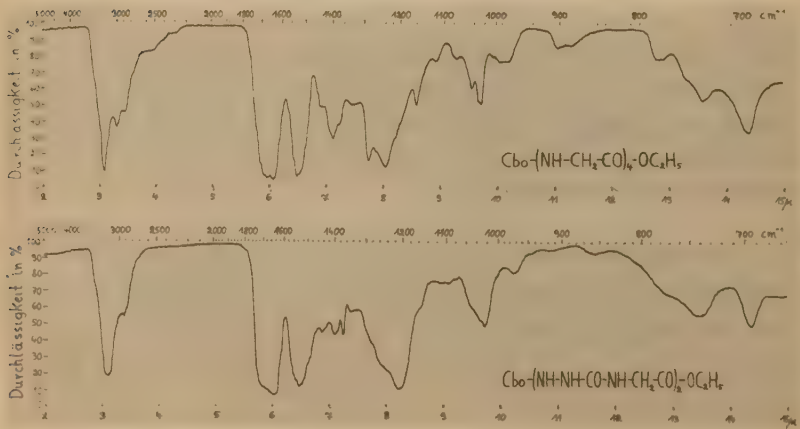
4. IR-Spektren

Im folgenden seien die IR-Spektren dreier Peptid-Derivate in Gegenüberstellung zu den Spektren der entsprechenden Aza-Analogen wiedergegeben.

a. Cbo-gly-gly-äth/ Cbo-azagly-gly-äth



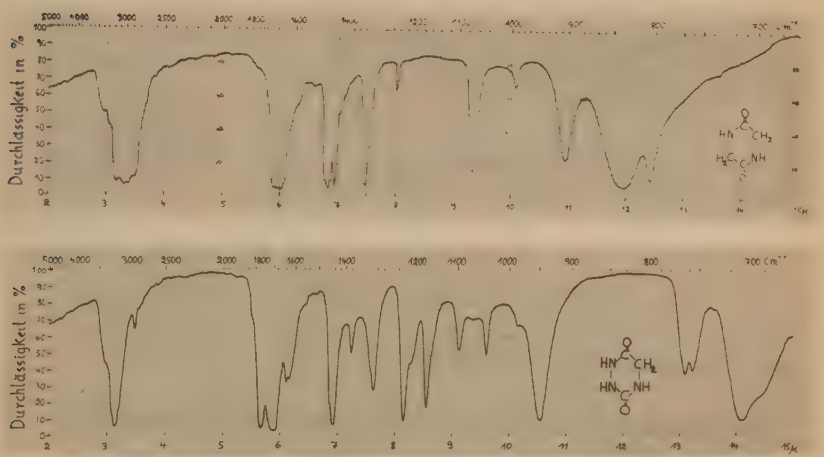
b. Cbo-gly-gly-gly-gly-äth/Cbo-azagly-gly-azagly-gly-ät



Die Gegenüberstellung zeigt, daß Peptid und Azapeptid in beiden Fällen sehr ähnliche IR-Spektren aufweisen.

Bei a. unterscheidet sich das Peptid-Spektrum geringfügig durch eine Aufspaltung der C=O-Valenzschwingungsbande bei etwa 1700 cm^{-1} (C=O-Ester und C=O-Amid?), durch die Lage der Amidbande II bei einer größeren Wellenzahl (1540 cm^{-1}) und eine intensivere Diglycinbande (bei 1030 cm^{-1}) vom Azapeptid-Spektrum. Bei b. sind kaum Unterschiede festzustellen.

c. Diketopiperazin/Azadiketopiperazin



Diese Spektren weisen im Gegensatz zu obigen recht erhebliche Unterschiede auf. Das dürfte auf die großen strukturellen Unterschiede zurückzuführen sein, die dadurch gegeben sind, daß Diketopiperazin nach L. KELLNER[31] in der Ketoform vorliegt, während unsere Verbindung partiell enolisiert ist (s.o.).

G. Arbeitsvorschriften

Tosyl-semicarbazinoessigester

7,4 g (40 mMol) Tosylhydrazin werden mit 4,7 ml (40 mMol) Isocyanatessigester[8] übergossen und sehr gut durchgerührt. Es tritt starke Erwärmung auf. Nach dem völligen Erkalten des Reaktionsprodukts wird es aus 100 ml Äthanol umkristallisiert. Zur Vervollständigung der Abscheidung des kristallinen Stoffes wird das Gemisch nach zunächst langsamem Erkalten auf Zimmertemperatur ins Eisbad gestellt. Der Niederschlag wird filtriert, 3 mal mit kaltem Äthanol gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 10,7 g = 86% d.Th. Fp.: 166-167°

$C_{12}H_{17}N_3O_5S$ MG. 315

Bei erneuter Umkristallisation aus Äthanol erhöht sich der Fp. auf 167-168°.

Analyse:	ber.	C 45,71%	H 5,39%	N 13,40%	S 10,20%
	gef.	45,34%	5,42%	13,15%	9,71%

Tosyl-semicarbazinoacethydrazid

8 g Tosyl-semicarbazinoessigester werden unter Schütteln in 10 ml Hydrazinhydrat (100%ig) gelöst. Das Gemisch erstarrt nach ca. 20 Min. zu einem festen Kristallbrei. Nach 20stündigem Stehen bei Zimmertemperatur werden 80 ml Äthanol hinzugefügt. Es wird gut durchgeschüttelt, in Eis gekühlt, der Niederschlag schließlich abfiltriert, je 3 mal mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 7,6 g = 99,5% d.Th. Fp.: 174-177°

$C_{10}H_{15}N_5O_4S$ MG. 301

Analyse: ber. C 39,85% H 5,00% N 23,30% S 10,59%
gef. 39,22% 5,23% 22,98% 10,40%

Tosyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester

Zu einer Aufschlämmung von 2 g (6,7 mMol) Tosyl-semicarbazinoacethydrazid in 25 ml absolutem Dioxan werden 0,85 ml (7,3 mMol) Isocyanatessigester hinzugefügt. Es wird 2 Std. bei 80° gerührt. (Etwa 10 Min. nach Beginn des Erhitzens tritt vollständige Lösung des aufgeschlämmten Hydrazids ein). Die Lösung wird danach mit 25 ml Äther versetzt und 60 Std. stehengelassen. Der ausgefallene kristalline Niederschlag wird filtriert, 2 mal mit Dioxan gewaschen und im Vakuum über H_2SO_4 getrocknet.

Ausbeute: 2,8 g = 97% d.Th. Fp.: 162-165°

Zur Reinigung wird das Produkt aus 25 ml Eisessig umkristallisiert. Der Niederschlag wird 3 mal mit Eisessig und mit viel Wasser gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 1,3 g = 45% d.Th. Fp.: 173-175° (Sintern 168°)
$C_{15}H_{22}N_6O_7S$ MG. 430

Analyse: ber. C 42,01% H 5,09% N 19,60% S 7,41%
gef. 42,17% 5,19% 19,04% 7,30%

Cbo-semicarbazinoessigester

5 g (30,0 mMol) Cbo-hydrazin werden mit 4 ml (34,0 mMol) Isocyanatessigester übergossen (starke Erwärmung). Das Gemisch wird gut verrührt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt aus 20 ml Alkohol umkristallisiert. Nach mehrstündigem Stehen wird der Niederschlag abfiltriert, 3 mal

mit Alkohol sowie 2 mal mit Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 8,2 g = 92% d.Th. Fp.: 138-141°

$C_{13}H_{17}N_3O_5$ MG. 295

Analyse: ber. C 52,90% H 5,81%
gef. 53,03% 5,84%

Cbo-semicarbazinoacethydrazid

8,1 g (27,5 mMol) Cbo-semicarbazinoessigester werden unter Erwärmen in 130 ml Methanol gelöst. Zu der heißen Lösung werden 1,34 ml (27,6 mMol) Hydrazinhydrat (100%ig) hinzugefügt. Nach gutem Durchschütteln wird das Gemisch 48 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann wird der ausgefallene Niederschlag filtriert, je 3 mal mit Methanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 6,7 g = 87% d.Th. Fp.: 124-126°

$C_{11}H_{15}N_5O_4$ MG. 281

Analyse: ber. C 47,10% H 5,34% N 24,90%
gef. 47,44% 5,31% 25,16%

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester

a) 5 g (17,8 mMol) Cbo-semicarbazinoacethydrazid werden mit 2,3 ml (19,5 mMol) Isocyanatessigester übergossen. Das Gemisch wird intensiv durchgerührt und das Reaktionsprodukt nach einer halben Stunde aus 100 ml Alkohol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Nach 48stündigem Stehen wird der Niederschlag filtriert, 3 mal mit Alkohol/Wasser (1:1) sowie 2 mal mit Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 6,2 g = 87% d.Th. Fp.: 193-194°
(Sintern 180°)

b) 1 g (2,8 mMol) Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigesterhydrobromid wird in 20 ml Acetonitril (dest.) aufgeschlämmt und das Gemisch in einem Eisbad gekühlt ($CaCl_2$-Rohr). Dann werden unter kräftigem Rühren zunächst 0,39 ml Triäthylamin (dest.) und nach fast vollständiger Lösung des Hydrobromids die Hälfte einer Lösung von 0,5 ml Cbo-chlorid in 5 ml Acetonitril hinzugegeben. Nach 5 Min. werden nochmals 0,39 ml Triäthylamin, nach weiteren 5 Min. der Rest der Cbo-chlorid-Lsg. hinzugefügt. Anschließend wird noch 15 Min. bei Eistemperatur sowie 30 Min. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Nach 48stündigem Stehen der Lösung wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, 3 mal mit Acetonitril gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,47 g = 41% d.Th. Fp.: 177-180°

Nach Umkristallisation aus 10 ml Alkohol/Wasser (1:1) beträgt der Fp. 192-193°. Der Mischschmelzpunkt der Substanzen aus a) und b) zeigt keine Depression, d.h. sie sind identisch.

$C_{16}H_{22}N_6O_7$ MG. 410

Analyse:		C	H	N
	ber.	46,80%	5,41%	20,51%
	gef.	46,40%	5,35%	20,75%

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacethydrazid

1,35 g (3,3 mMol) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester werden unter Erhitzen in einem Gemisch aus je 20 ml Methanol und Wasser gelöst. Zu der heißen Lösung werden 0,17 ml (3,5 mMol) Hydrazinhydrat (100%ig) gegeben. Das Gemisch wird gut durchgeschüttelt. Nach 48stündigem Stehen wird das ausgefallene Hydrazid filtriert, 3 mal mit obigem Lösungsmittelgemisch gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g = 77% d.Th. Fp.: 172-173° (Sintern 163°)

$C_{14}H_{20}N_8O_6$ MG. 396

Analyse: ber. C 42,49% H 5,11% N 28,40%
gef. 42,28% 5,22% 28,55%

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester

1 g (2,5 mMol) fein pulverisiertes Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacethydrazid wird mit 0,33 ml Isocyanatessigester (2,8 mMol) übergossen (Erwärmung) und die Mischung innig verrührt. Nach 1stündigem Stehen des Gemisches wird es in 40 ml Äthanol-Wasser (1:1) in der Hitze gelöst und von Verunreinigungen abfiltriert. Der aus dem Filtrat sich abscheidende Niederschlag wird nach 2 Stunden filtriert und 4 mal mit Äthanol-Wasser (1:1) gewaschen. Das Produkt wird über P_2O_5 im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,92 g = 70% d.Th. Fp.: 194-195°

$C_{19}H_{27}N_9O_9$ MG. 525

Analyse: ber. C 43,50% H 5,15%
gef. 42,94% 5,08%

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacethydrazid

0,8 g (1,52 mMol) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester werden in 30 ml Methanol-Wasser (1:1) unter Erhitzen gelöst und in der Siedehitze 0,08 ml (1,64 mMol) 100%iges Hydrazinhydrat hinzugefügt. Nach Umschütteln wird von Verschmutzungen abfiltriert und der entstandene Niederschlag nach dreitägigem Stehen filtriert. Er wird 3 mal mit Methanol-Wasser (1:1) gewaschen

und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,56 g = 66% d.Th. Fp.: 213-215°

Nach Umkristallisation aus Äthanol-Wasser (1:1) beträgt der Fp. 215-216°.

Wie die Analysenwerte zeigen, liegt die Verbindung als Äthanol-Solvat im molaren Verhältnis 1:1 vor.

$C_{19}H_{31}N_{11}O_9$ MG. 557

Analyse: ber. C 40,95% H 5,56% N 27,70%
gef. 40,92% 5,94% 28,25%

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester

a) 0,52 g (1,02 mMol) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoacethydrazid werden mit 0,13 ml (1,1 mMol) Isocyanatessigester übergossen. Die Mischung wird intensiv durchgerührt (Erwärmung). Nach 2stündigem Stehen wird das Reaktionsprodukt unter Erhitzen in 75 ml Äthanol-Wasser (1:2) aufgenommen und die Lösung filtriert. Nach 24 Stunden wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, 3 mal mit Äthanol-Wasser (1:2) gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,42 g = 65% d.Th. Fp.: 211° (Zers.) (Sintern 207°)

Analyse: ber. C 41,3% H 5,0% N 26,2%
gef. 41,0% 5,0% 26,7%

b) 1. Zu einer Aufschlämmung von 1,15 g (3 mMol) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigsäure (s.u.) in 10 ml reinem, trockenem Tetrahydrofuran werden unter Rühren zunächst 0,42 ml (3 mMol) reines Triäthylamin und nach Küh-

lung der Mischung auf -10° 0,29 ml (3,04 mMol) ebenfalls stark gekühlter reiner Chlorkohlensäurenäthylester gegeben.

2. Desgleichen werden zu einer auf -5° gekühlten Aufschlämmung von 1,6 g (4,5 mMol) Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigesterhydrobromid in 10 ml getrocknetem und gereinigtem Tetrahydrofuran 0,63 ml (4,5 mMol) Triäthylamin hinzugefügt, wobei gut geschüttelt wird (Erwärmung). Das wieder auf ca. -3° heruntergekühlte Gemisch wird unter Rühren zu Ansatz 1 (s.o.) gegeben, nachdem dieser insgesamt 25 Min. lang im Eis-Kochsalz-Bad gerührt worden ist. Es wird mit 5 ml Tetrahydrofuran nachgespült, der Reaktionskolben aus dem Eisbad entfernt und die Mischung noch 5 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert (Reste im Vakuum) und der Rückstand in 80 ml heißem Äthanol aufgenommen. Nach 5tägigem Stehen wird der entstandene feinkristalline Niederschlag filtriert, 3 mal mit Alkohol gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,45 g = 23% d.Th. Fp.: 182-184°

Zur Umkristallisation wird das Produkt in 22 ml Äthanol-Wasser (1:1) gelöst, die Lösung filtriert und mit 6 ml Äther versetzt. Nach 24stündigem Stehen wird die ausgefallene Substanz filtriert, 3 mal mit wenig Alkohol-Wasser (1:1) gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,135 g = 7% d.Th. Fp.: 198-200°(Zers.)

$C_{22}H_{32}N_{12}O_{11}$ MG. 640

Analyse: ber. C 41,30% H 5,01%
gef. 41,22% 5,25%

Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigsäure

10,3 g (25,1 mMol) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester werden unter Erwärmen in 300 ml Methanol-Wasser

(2:1) gelöst. Nach Abkühlen der Lösung werden 30 ml 1n NaOH (ca. 20% Überschuß) unter Schütteln hinzugegeben. Nach 4stündigem Stehen bei Zimmertemperatur werden 30 ml 1n HCL hinzugegeben. Sodann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Verdampfungsrückstand in 160 ml Äthanol (techn. abs.) gelöst. Nach Abfiltrieren der Lösung vom NaCL und Nachwaschen mit 20 ml Äthanol wird die Säure durch Zugabe von 750 ml $CaCl_2$- trockenem Äther ausgefällt. Nach 3stündigem Stehen wird der Niederschlag abfiltriert und 3 mal mit Äthanol-Äther (1:4) gewaschen. (Schnell arbeiten, da Substanz sehr hygroskopisch!). Das Produkt wird im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 8 g = 83% d.Th. Fp.: 100-155° (Zers.)

Zur Reinigung kann die Substanz aus Äthanol-Äther (1:4) umkristallisiert werden.

$C_{14}H_{18}N_6O_7$ MG. 382

Analyse:	ber.	C 44,01%	H 4,72%	N 22,00%
	gef.	43,58%	4,60%	22,06%

Semicarbazinoessigester-hydrobromid

10 g (34 mMol) Cbo-semicarbazinoessigester werden in 138 ml einer 2n HBr-Lösung in Eisessig unter Schütteln und bei peinlichem Feuchtigkeitsausschluß gelöst. Nach 1stündigem Stehen des Gemisches bei Zimmertemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum (P_2O_5-Rohr auf Siedekapillare, H_2O-Badtemperatur nicht über 38°) solange abgezogen, bis sich das Hydrobromid abzuscheiden beginnt. Nach weiterem ca. 2stündigem Stehen der Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur zur Vervollständigung der Abscheidung wird der Niederschlag rasch filtriert und mehrmals mit insgesamt 300 ml absolutem Äther gewaschen. Aus der ätherhaltigen Mutterlauge scheidet sich bei 2stündigem Stehen im Eisbad noch weiteres Reaktions-

produkt ab. Es wird erneut filtriert und gewaschen. Beide Mengen werden vereinigt und im Vakuum über NaOH getrocknet. Weiße Blättchen.

Ausbeute: 6,45 g = 79% d.Th. Fp.: 167° (Zers.)

$C_5H_{12}BrN_3O_3$ MG. 242

Analyse: ber. Br 33,05%
gef. 32,40%

Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester-hydrobromid

10,3 g (25,1 mMol) Cbo-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester werden unter häufigem Schütteln in 100 ml 2n HBr-Eisessig gelöst (P_2O_5-Rohr!). Nach einer Stunde wird die Lösung von wenigen ungelösten Teilchen rasch über eine Glasfritte abfiltriert. Darauf wird das Lösungsmittel im Vakuum bei nicht mehr als 43° Wasserbadtemperatur abgezogen (P_2O_5-Rohr auf Siedekapillare!). Der Rückstand wird zunächst mit 100 ml, dann noch 2 mal mit je 40 ml abs. Äther unter Dekantation gewaschen. Darauf wird er unter gelindem Erwärmen (<40°) in 30 ml Äthanol (techn. abs.) gelöst und das Hydrobromid mit 60 ml abs. Äther ausgefällt. Nach kurzem Stehen wird filtriert, je 3 mal mit Alkohol- abs. Äther (1:2) und abs. Äther gewaschen (rasch arbeiten, da Produkt äußerst hygroskopisch) und im Vakuum über NaOH getrocknet.

Ausbeute: 7,9 g = 88% d.Th. Fp.: 85-120°

$C_8H_{17}BrN_6O_5$ MG. 357

(p-Nitrobenzyliden)-semicarbazinoessigester

1,5 g (4,2 mMol) Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester-hydrobromid und 0,6 g (3,9 mMol) p-Nitrobenzaldehyd werden in 20 ml techn. abs. Äthanol 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach 2stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird der entstandene kristalline Niederschlag (gelbe Nadeln) abgesaugt, je 3 mal mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 1,02 g = 90% d.Th. Fp.: 174-176°

Nach Umkristallisation aus Äthanol beträgt der Fp. 175-177°.

$C_{12}H_{14}N_4O_5$ MG. 294

Analyse:	ber. C 49,00%	H 4,76%	N 19,11%	OC_2H_5	15,31%
	gef. 49,40%	5,15%	19,27%		15,50%

(p-Nitrobenzyliden)-semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester

0,362 g (1,02 mMol) Semicarbazinoacetyl-semicarbazinoessigester-hydrobromid werden in einem Gemisch von 5 ml Äthanol und 2 ml Wasser gelöst und mit 0,16 ml (1,16 mMol) reinem Triäthylamin versetzt. Nach gutem Durchschütteln werden 0,145 g (0,96 mMol) p-Nitrobenzaldehyd in 5 ml Äthanol-Wasser (5:2) zu der Lösung gegeben. Nach 48stündigem Stehen des Gemisches bei Zimmertemperatur wird der entstandene gelbe Niederschlag abfiltriert, je 3 mal mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,176 g = 43% d.Th. Fp.: 187-194°

Die Substanz zeigt nach Umkristallisation aus Äthanol-Wasser (1:1) einen Fp. von 191-192°. Wie die Analysenwerte zeigen,

(s.u.), liegt sie in Form ihres Monohydrats vor.

$C_{15}H_{21}N_7O_8$ MG. (Monohydrat) 427

Analyse:	ber.	C 42,21%	H 4,92%	N 23,01%
	gef.	42,95%	5,15%	22,65%

Thiosemicarbazinoessigester

a) Zu einem eisgekühlten Gemisch aus 2 ml (41,2 mMol) Hydrazinhydrat (100%ig) und 40 ml techn. abs. Äthanol werden unter starkem Rühren innerhalb von 10 Min. 5,2 ml (41,2 mMol) Isothiocyanatessigester[11] hinzugetropft. Schon während der Zugabe beginnt der Thiosemicarbazinoessigester auszufallen. Es wird noch 10 Min. unter Kühlung und 30 Min. bei Zimmertemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch wieder abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Er wird je 3 mal mit eiskaltem Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Weiße Blättchen.

Ausbeute: 6,55 g = 90% d.Th. Fp.: 171° (Zers.) (Sintern 165°)

b) Zu 0,8 g (3,1 mMol) in 15 ml techn. abs. Äthanol gelöstem Thiosemicarbazinoessigester-hydrobromid werden unter Rühren 0,86 ml Triäthylamin (6,2 mMol) hinzugefügt. Der Thiosemicarbazinoessigester fällt sofort aus. Nach Kühlung des Gemisches im Eisbad wird der Niederschlag filtriert, je 3 mal mit eiskaltem Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über NaOH getrocknet. Weiße Blättchen.

Ausbeute: 0,55 g = 100% d.Th. Fp.: 165° (Zers.) (Sintern 152°)

Nach Umkristallisation aus techn. abs. Äthanol beträgt der Fp. 171° (Zers., Sintern 165°). Der Misch-Fp. der Substanzen aus a) und b) zeigt keine Depression, d.h. sie sind identisch,

$C_5H_{11}N_3O_2S$ MG. 177

Analyse:	C	H	N	S
ber.	33,91%	6,22%	23,80%	18,10%
gef.	33,75%	6,25%	23,62%	18,10%

Cbo-thiosemicarbazinoessigester

25,2 g (151 mMol) Cbo-hydrazin werden unter guter Durchmengung mit 20,5 ml (162 mMol) Isothiocyanatessigester übergossen. Das Gemisch erwärmt sich stark und wird allmählich fest. Es wird nach gutem Verreiben und vollständigem Erkalten aus 150 ml Äthanol umkristallisiert. Der Niederschlag wird nach mehrstündigem Stehen abfiltriert, je 3 mal mit Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 42,5 g = 90% d.Th. Fp.: 142-144° (Sintern 138°)

$C_{13}H_{17}N_3O_4S$ MG. 311

Analyse:	C	H	N	S
ber.	50,21%	5,47%	13,51%	10,28%
gef.	50,40%	5,47%	13,50%	10,30%

Cbo-thiosemicarbazinoacethydrazid

5 g (16,1 mMol) Cbo-thiosemicarbazinoessigester werden unter Erhitzen in 15 ml Methanol gelöst und in der Siedehitze unter Umschütteln mit 0,83 ml (17,2 mMol) Hydrazinhydrat (100%ig) versetzt. Nach 48stündigem Stehen des Gemisches bei Zimmertemperatur wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, je 3 mal mit Methanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 4 g = 83% d.Th, Fp.: 86-96° (Sintern 82°)

Nach längerem Stehen, Umkristallisation aus Äthanol-Wasser (1:2) und Trocknen über P_2O_5 im Vakuum zeigt die Substanz überraschenderweise einen Fp. von 167-169° (Zers.).

$C_{11}H_{15}N_5O_3S$ MG. 297

Analyse:	C	H	N	S
ber.	44,41%	5,05%	23,57%	10,77%
gef.	44,24%	4,91%	23,44%	10,96%

Cbo-thiosemicarbazinoacetyl-thiosemicarbazinoessigester

3,5 g (11,8 mMol) Cbo-thiosemicarbazinoacethydrazid werden mit 1,6 ml (12,6 mMol) Isothiocyanatessigester übergossen und innig verrührt. Danach wird das Gemisch im Wasserbad ca. 5 Min. lang auf 100° erhitzt, wobei die Reaktion stattfindet. Nach gutem Verreiben und Erkalten der Substanz wird sie aus einem Gemisch von 120 ml Äthanol und 30 ml Wasser umkristallisiert. Nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird filtriert und 3 mal mit obigem Lösungsmittelgemisch gewaschen. Es wird im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 3,55 g = 68% d.Th. Fp.: 172-174° (Zers.)

Nach Umkristallisation aus Äthanol-Wasser (4:1) zeigt die Substanz einen Fp. von 174-175° (Sintern 171°).

$C_{16}H_{22}N_6O_5S_2$ MG. 442

Analyse:	ber.	C 43,44%	H 4,98%	N 19,01%	S 14,38%
	gef.	43,38%	4,95%	19,18%	14,49%

Thiosemicarbazinoessigester-hydrobromid

10 g (32,1 mMol) Cbo-thiosemicarbazinoessigester werden mit 130 ml 2n HBr-Eisessig übergossen und unter Schütteln vollständig gelöst (P_2O_5-Rohr). Nach ca 1/2 Std. beginnt das Hydrobromid auszukristallisieren. Nach 2 Std. werden zur vollständigen Abscheidung des Reaktionsprodukts 130 ml absoluter Äther zum Gemisch gegeben. Dieses wird darauf für 1 Std. im Eisbad gekühlt und der Niederschlag rasch über eine Glasfritte filtriert und 5 mal mit absolutem Äther gewaschen. Die Substanz wird im Vakuum über NaOH getrocknet.

Ausbeute: 4,52 g = 54% d.Th. Fp.: 174-175° (Zers.)

$C_5H_{12}BrN_3O_2S$ MG. 258

Analyse: ber. Br 30,98%
gef. 30,45%

Thiosemicarbazinoessigester . HBr . $CuBr_2$

Zu einer Lösung von 0,83 g (3,2 mMol) Thiosemicarbazinoessigester-hydrobromid in 10 ml Äthanol (techn. abs.) wird bei Zimmertemperatur eine Lösung von 0,8 g (3,6 mMol) $CuBr_2$ in 15 ml Äthanol unter Schütteln hinzugegeben. Das Reaktionsprodukt fällt sofort als amorpher graublau gefärbter Niederschlag aus. Dieser wird nach 45minütigem Stehen abfiltriert, 5 mal mit Äthanol gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 1,02 g = 66% d.Th. Fp.: 171-172° (Zers.)

$C_5H_{12}Br_3CuN_3O_2S$ MG. 482

[2-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigester

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2,71 ml (27,4 mMol) Phenylhydrazin in 30 ml techn. abs. Äthanol werden unter starkem Rühren innerhalb von 8 Min. 3,48 ml (27,6 mMol) Isothiocyanatessigester hinzugetropft. Es wird mit 5 ml Äthanol nachgespült. Nachdem alles zugegeben ist, wird noch 3 Min. unter Eiskühlung sowie 10 Min. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Das Reaktionsprodukt fällt in Form farbloser Blättchen aus. Nach nochmaliger Eiskühlung des Gemisches wird der Niederschlag filtriert, je 3 mal mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 4,66 g = 67% d.Th. Fp.: 87-93°

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig techn. abs. Äthanol und Trocknen über $CaCl_2$ beträgt die Ausbeute 3,4 g= 49% d.Th. und der Fp. 98-100°.

$C_{11}H_{15}N_3O_2S$ MG. 253

Analyse: ber. C 52,20% H 5,92% N 16,61% S 12,63%
gef. 52,83% 6,00% 16,68% 12,41%

[1-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigester

0,5 g 2-Phenyl-thiosemicarbazinoessigester werden im Ölbad zunächst 1/2 Std. auf ca. 100° erhitzt, sodann langsam auf 155° gebracht und 10 Min. bei dieser Temperatur belassen. Das etwas gelb gefärbte flüssige Umwandlungsprodukt wird danach aus dem Ölbad genommen, wobei es erstarrt. Nach dem Umkristallisieren aus techn. abs. Äthanol liegt das Reaktionsprodukt in Form kleiner farbloser Blättchen vor. Diese werden filtriert, je 3 mal mit techn. abs. Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,2 g = 40% d.Th. Fp.: 148-149°

$C_{11}H_{15}N_3O_2S$ MG. 253

Analyse: ber. C 52,20% H 5,92% N 16,61% S 12,63%
gef. 52,47% 6,00% 16,87% 12,16%

[1-Benzyliden-2-phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigester

0,891 g (2,61 mMol) [2-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigester und 0,36 ml (2,61 mMol) Benzaldehyd werden gut vermischt und im Wasserbad 30-40 Min. unter zeitweiligem Schütteln auf 100° erhitzt. (Durch das entstehende Wasser tritt in der Mischung eine Trübung auf, welche jedoch bald wieder verschwindet). Danach wird das Reaktionsgemisch unter Erhitzen in 3 ml techn. abs. Äthanol gelöst und nach Abkühlung auf 0° (Ausfallen eines Öls) über Nacht im Eisschrank stehengelassen. Dabei kristallisiert die fast farblose Benzylidenverbindung würfelförmig aus . Sie wird kalt abfiltriert, 3 mal mit eiskaltem techn. abs. Äthanol gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,945 g = 79% d.Th. Fp.: 105-107°

Nach dem Umkristallisieren aus 4 ml techn. abs. Äthanol und Trocknen über P_2O_5 beträgt die Ausbeute 0,743 g = 62% d.Th. und der Fp. 107-108°.

$C_{18}H_{19}N_3O_2S$ MG. 341

Analyse:	ber.	C	63,37%	H	5,57%	N	12,32%	S	9,39%
	gef.		63,25%		5,59%		12,59%		9,23%

L-α-[1-Cbo-semicarbazino-(4)]-β-benzylmercapto-propionsäureäthylester

2,74 g (16,5 mMol) Cbo-hydrazin werden mit 4,0 ml (17,2 mMol) Carbonyl-S-benzyl-L-cysteinäthylester[12] übergossen und innig verrührt (starke Erwärmung). Die festgewordene Masse wird nach dem Erkalten fein zerrieben und aus 20 ml techn. abs. Äthanol umkristallisiert. Die Lösung, aus der sich allmählich kleine farblose Nadeln abscheiden, wird zunächst 24 Std. bei Raumtemperatur und sodann mehrere Stunden im Eisbad stehengelassen. Danach wird der Niederschlag abfiltriert, 3 mal mit eiskaltem Äthanol gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 5,51 g = 78% d.Th. Fp.: 102-105°

$[\alpha]_D^{21} = -30,5^\circ$ (c=1, Äthanol)

$C_{21}H_{25}N_3O_5S$ MG. 431

Analyse:		C	H	N	S
	ber.	58,47%	5,81%	9,75%	7,42%
	gef.	58,77%	5,99%	9,92%	7,45%

L-α-[1-(N-Cbo-glycyl)-semicarbazino-(4)]-δ-methyl-valeriansäureäthylester

2,85 g (12,8 mMol) fein pulverisiertes Cbo-glycinhydrazid werden mit 2,5 ml (13,7 mMol) Carbonyl-L-leucinäthylester[12] übergossen und innig vermischt. Nach kurzer Zeit tritt Erwärmung und Flüssigwerden der Mischung ein. Nach Abkühlung wird sie zur Vervollständigung der Reaktion noch 1/2 Std. im Ölbad auf 110-115° erhitzt. Nach Herausnehmen aus dem Ölbad erstarrt das Reaktionsgemisch zu einer glasigen Masse. Diese wird nach 24stündigem Stehen bei Raumtemperatur fein zermörsert und in 90 ml techn. abs. Äthanol aufgenommen. Von ungelösten Verunreinigungen wird abfiltriert. Die Lösung wird mit 150 ml Wasser versetzt. Ein Teil des Reaktionsprodukts fällt dabei unter Umständen zunächst als Öl

aus. Nach 48stündigem Stehen im Eisschrank hat sich jedoch ein kristalliner Niederschlag gebildet. Dieser wird nach Kühlung des Gemisches im Eisbad abfiltriert, 3 mal mit eiskaltem Äthanol-Wasser (1:1) gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 4,14 g = 80% d.Th. Fp.: 64-67°

$[\alpha]_D^{22} = -5,3°$ (c=0,5; Äthanol)

$C_{19}H_{28}N_4O_6$ MG. 408

Analyse:	ber.	C 55,89%	H 6,86%	N 13,71%
	gef.	55,85%	6,82%	13,83%

3,6-Diketo-hexahydro-1,2,4-triazin

Zu einer eisgekühlten Lösung von 2 ml (41 mMol) Hydrazinhydrat (100%ig) in 50 ml techn. abs. Äthanol werden 4,8 ml (41 mMol) Isocyanatessigester innerhalb von 10 Min. unter starkem Rühren hinzugetropft. Danach wird die Mischung noch 10 Min. im Eisbad sowie 30 Min. bei Zimmertemperatur gerührt und sodann erneut ins Eisbad gestellt. Nach ca. 1stündigem Stehen wird das ausgefallene Nebenprodukt abfiltriert, 3 mal mit Äthanol ausgewaschen und verworfen. (Sollte sich während der Filtration ein erneuter Niederschlag bilden, so wird nochmals in Eis gekühlt und filtriert.) Das Filtrat wird im Vakuum bis auf 30 ml eingedampft, mit 1,1 ml einer 1n alkoholischen Na-äthylatlösung versetzt und kurz (ca. 10 Sek.) aufgekocht. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur werden weitere 10 ml 1n Na-äthylatlösung hinzugefügt. Das Gemisch bleibt 5 Min. stehen und wird schließlich mit 11,2 ml 1n HCl versetzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 25 ml Äthanol-Wasser (3:1) aufgenommen und die Lösung filtriert. Nach 3tägigem Stehen wird der entstandene grobkristalline Niederschlag filtriert, je 3 mal mit Äthanol-Wasser (3:1), Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,48 g = 10,2% d.Th. Fp.: 195-196° (Sintern 193°)

$C_3H_5N_3O_2$ MG. 115

Analyse: ber. C 31,31% H 4,35% N 36,49%
gef. 31,87% 4,43% 36,09%

3-Thioketo-6-keto-hexahydro-1,2,4-triazin

1,09 g (8,4 mMol) Thiosemicarbazinoessigester werden mit 20 ml techn. abs. Äthanol und 0,5 ml 1n alkoholischer Na-äthylatlösung (frisch bereitet) kurz (ca. 10 Sek.) aufgekocht. Nach Versetzen der noch heißen Lösung mit 0,5 ml

1n HCl und weiteren 45 ml Äthanol wird sie nochmals bis zur vollständigen Lösung des entstandenen Niederschlags aufgekocht. Nach 6stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die in gelblichen Nadeln auskristallisierte Verbindung abfiltriert, je 3 mal mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,58 g = 72% d.Th. Fp.: 172-173° (Zers.)

Die Substanz ist aus Äthanol umkristallisierbar; der Fp. bleibt unverändert.

$C_3H_5N_3OS$ MG. 131

Analyse:		C	H	N	S
	ber.	27,50%	3,82%	32,10%	24,41%
	gef.	27,47%	3,84%	31,68%	24,52%

2-Phenyl-3-thioketo-6-ke[illegible]-hexahydro-1,2,4-triazin

0,616 g (2,43 mMol) [2-Phenyl-thiosemicarbazino-(4)]-essigester werden mit 20 ml techn. abs. Äthanol und 10 ml 1n alkoholischer Na-äthylatlösung (frisch aus Na p.a. und techn. abs. Äthanol bereitet) 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die bräunlich gefärbte Lösung mit Wasser abgekühlt, wobei sich ein gallertartiger Niederschlag bildet. Das Gemisch wird mit 10 ml 1n HCl versetzt, gut durchgeschüttelt und zur Lösung des Niederschlags u.U. erwärmt. Nach 24stündigem Stehen des Ansatzes im Eisschrank wird der entstandene Niederschlag, bestehend aus kleinen fast farblosen Nadeln, kalt abfiltriert und 3 mal mit Wasser-Äthanol (1:3) gewaschen. Er wird im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,153 g = 30,5% d.Th. Zers. ab 220°

Die Substanz ist aus Äthanol umkristallisierbar.

$C_9H_9N_3OS$ MG. 207

Analyse:		C	H	N	S
	ber.	52,11%	4,34%	20,29%	15,42%
	gef.	52,38%	4,54%	19,95%	15,63%

2-Methyl-5-carbäthoxymethylamino-1,3,4-thiadiazol

Ein Gemisch aus 1,44 g (8,15 mMol) Thiosemicarbazinoessigester und 5 ml frisch destilliertem Acetylchlorid wird nach Umschütteln 1/2 Std. unter Rückfluß erhitzt (P_2O_5-Rohr, 70-75° Wasserbadtemperatur). Danach werden vorsichtig 20 ml techn. abs. Äthanol zu der Lösung gegeben. Die Mischung wird erneut 1/2 Std. unter Rückfluß erhitzt, dann in Eis gekühlt und schließlich unter Schütteln mit 12 ml reinem Triäthylamin versetzt. Das dabei ausfallende Triäthylaminhydrochlorid wird nach erneuter Eiskühlung filtriert, 4 mal mit eiskaltem Äthanol ausgewaschen und verworfen. Nach Eindampfen des Filtrats im Vakuum bis zur Trockne (P_2O_5-Rohr auf Siedekapillare, Wasserbadtemperatur 40-45°) wird der Rückstand in 20 ml lauwarmem Essigester (Na_2SO_4-trocken) aufgenommen. Diese Lösung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, und die ungelöst bleibenden Reste von Triäthylaminhydrochlorid werden abfiltriert und 3 mal mit insgesamt 10 ml Essigester ausgewaschen. Zur Ausfällung des Reaktionsprodukts wird die Lösung mit 35 ml Petroläther versetzt, nach kurzem Stehen vom ausgeschiedenen bräunlichen Öl abdekantiert, mit weiteren 100 ml Petroläther versehen und ins Eisbad gestellt. Nach kurzer Zeit beginnt das Reaktionsprodukt in Form fast farbloser viereckiger Blättchen auszukristallisieren. Nach ca 2 Std. werden diese filtriert, je 3 mal mit Essigester-Petroläther (1:10) und Petroläther gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 0,98 g = 60% d.Th. Fp.: 76-81%

Zur völligen Reinigung kann das Produkt wie folgt umkristallisiert werden: Obige Ausbeute wird in 20 ml Essigester (Na_2SO_4-trocken) mit 4 gehäuften Spatelspitzen Aktivkohle kurz zum Sieden erhitzt und die Lösung unter der Wasserleitung abgekühlt und von der Aktivkohle abfiltriert. Diese wird mehrmals mit (insgesamt 10 ml) Essigester ausgewaschen

und das vereinigte Filtrat mit 60 ml Petroläther versetzt und in den Eisschrank gestellt. Nach 3tägigem Stehen sind große Platten auskristallisiert, welche filtriert, 3 mal mit eiskaltem Essigester-Petroläther (1:2) gewaschen und schließlich im Vakuum über P_2O_5 getrocknet werden.

Ausbeute: 0,5 g = 31% d.Th. Fp.: 80-82°

$C_7H_{11}N_3O_2S$ MG. 201

Analyse: ber. C 41,73% H 5,47% N 20,88% S 15,91%
gef. 42,13% 5,32% 20,95% 16,16%

2-Carbäthoxymethylamino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazin

Eine Lösung von 3,02 g (15,2 mMol) ω-Bromacetophenon und 2,68 g (15,2 mMol) Thiosemicarbazinoessigester in 40 ml techn. abs. Äthanol wird 1/2 Std. unter Rückfluß erhitzt (P_2O_5-Rohr). Das Gemisch wird in Eis gekühlt und mit eiskaltem verdünntem Ammoniak (20 ml NH_3 konz. mit H_2O auf 100 ml aufgefüllt) bis p_H 7 (etwa 7 ml) neutralisiert. Dabei fällt das Reaktionsprodukt in Form kleiner weißer Blättchen aus. Nach 10 Min. Stehen im Eisbad werden diese abfiltriert, 3 mal mit kaltem Äthanol-Wasser (4:1) gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 2,76 g = 66% d.Th. Fp.: 127-129°

Umkristallisation aus techn. abs. Äthanol liefert derbe Nadeln vom Fp. 129-131°.

$C_{13}H_{15}N_3O_2S$ MG. 277

Analyse: ber. C 56,30% H 5,41% N 15,16% S 11,53%
gef. 56,15% 6,04% 15,24% 11,47%

H. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Derivate der Mono-, Di-, Tri- und Tetra-[semicarbazino-(4)]-essigsäure, der Mono- und Di-[thiosemicarbazino-(4)]-essigsäure und weiterer α- Semicarbazino-(4)-fettsäuren dargestellt sowie Reaktionen, Eigenschaften und IR-Spektren dieser Verbindungen untersucht. Von den Abkömmlingen der Semicarbazinoessigsäure, welche auch als "Azapeptid"-Derivate aufgefaßt werden können, wurden einige mit den entsprechenden Peptiden verglichen.

Ausgehend von Derivaten der monomeren Semicarbazino- bzw. Thiosemicarbazinoessigsäure gelang außerdem die Synthese von heterocyclischen Verbindungen des 1,2,4-Triazin-, 1,3,4-Thiazol- und 1,3,4-Thiadiazin-Typs. Es wurden einige Eigenschaften dieser Stoffe untersucht sowie anhand ihrer IR-Spektren wichtige Konstitutionsfragen geklärt.

I. Literaturverzeichnis

1) J.R. BAILEY u. W.T. READ, Am. chem.J. 28, 387 (1902)
J. Amer. Chem. Soc. 36, 1762 (1914)

2) E. CATTELAIN, Bull. soc. chim. 11, 249-256 (1944)

3) R.S. SAFIR, J. Org. Chem. 18, 106-114 (1953)

4) R. FUSCO u. S. ROSSI, Gazz. chim. ital. 84, 373-382 (1954)

5) B. KÜHN, Ber. 17, 2884 (1884)

6) M. FREUND, Ber. 29, 2486 (1896)

7) W. BORSCHE u. R. FRANK, Liebigs Ann. Chem. 450, 81 (1926)

8) W. SIEFKEN, Liebigs Ann. Chem. 562, 105 (1949)

9) H. BÖSHAGEN u. J. ULLRICH, Chem. Ber. 92, 1478 (1959)

10) R.A. BOISSONNAS, Helv. Chim. Acta 34, 874 (1951)

11) T.B. JOHNSON u. A.G. RENFREW, J. Amer. Chem. Soc. 47, 242 (1925)

12) ST. GOLDSCHMIDT u. M. WICK, Liebigs Ann. Chem. 575, 217 (1952)

13) B.F. ERLANGER u. E. BRAND, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3508 (1951)

14) A. LINDENMANN, J. Amer. Chem. Soc. 74, 480 (1952)

15) G. PULVERMACHER, Ber. 27, 613 (1894)

16) S. HÜNIG u. W. LAMPE, Liebigs Ann. Chem. 647, 73 (1961)

17) D. BEN ISHAI u. A. BERGER, J. Org. Chem. 17, 1564 (1952)

18) M. BUSCH u. H. HOLZMANN, Ber. 34, 320 (1901)

19) W. MARCKWALD, Ber. 25, 3098 (1892)

20) THIELE u. STANGE, Liebigs Ann. Chem. 283, 24 (1894)

21) H.M. RANDALL u. a. , "Infrared Determination of organic Structures", (D. van Nostrand Co, New York) (1949)

22) K. RAST, Ber. 55, 1051, 3727 (1922)

23) B. WITKOP u.a., Chem. Ber. 85, 949 (1952)

24) O. SÜS u. H. HOFFMANN, Liebigs Ann.Chem. 572, 96 (1951)

25) J. LEGGET BAILEY, Biochem. J. 60, 170-173 (1955)

26) ST. GOLDSCHMIDT u. M. WICK, Liebigs Ann. Chem. 575, 217 (1952)

27) H. RINKE, Dissertation Leipzig (1934)

28) M. BERGMANN, L. ZERVAS u. J.S. FRUTON J. Biol. Chem. 111, 225 (1935)

29) K.C. HOOPER, H.N. RYDON u.a., J. Chem. Soc. 3148-3156 (1956)

30) CURTIUS u. GOEBEL, J. pr. Chem. [2] 37, 173 (1888)

31) L. KELLNER, Nature 140, 193 (1937)

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof. Dr. W. Lautsch bin ich für das Thema der Arbeit und für die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung zu herzlichem Dank verbunden.

Desgleichen möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Broser für viele wertvolle Anregungen sowie für die stete Förderung der Arbeit herzlichst danken.

Lebenslauf

Am 12. September 1933 wurde ich, Joachim Gante, als Sohn des Diplom-Chemikers Dr. Julius Gante und seiner Ehefrau Margarete in Berlin-Karlshorst geboren.

Nach einer 13jährigen Schulausbildung, während welcher ich verschiedene Grundschulen und Realgymnasien besuchte, legte ich im März 1953 die Reifeprüfung ab.

Im Mai desselben Jahres begann ich das Studium der Chemie an der Freien Universität Berlin. Im Herbst 1956 bestand ich dort die Diplom-Vorprüfung mit dem Prädikat "sehr gut". Nach der Ausführung meiner Diplomarbeit bei Herrn Prof. Dr. W. Lautsch legte ich im Mai 1959 die Diplomprüfung mit dem Prädikat "gut" ab.

Von Oktober 1958 bis März 1960 war ich am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin als studentische Hilfskraft bzw. wissenschaftlicher Hilfsassistent tätig. Von April 1960 an bin ich dort wissenschaftlicher Assistent.